



FR 00 / 02 122

REC'D 26 SEP 2000

WIPO POT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

FR 00/02122

DOCUMENT DE PRIORITE

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLESIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 09471

TITRE DE L'INVENTION: Précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire et leurs applications comme prodrogues ayant une activité anti-parasitaire

LE(S) SOUSSIGNÉ(S) Madame PEAUCELLE Chantal

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

- 1) VIAL Henri 23 Rue Pierre d'Auvergne 34060 MONTPELLIER
- 2) CALAS Michèle 360 Avenue du Père Prévost 34090 MONTPELLIER
- 3) ANCELIN Marie Laure Chemin de Charretiers 34270 ST JEAN DE CUCULLES
- 4) BOURGUIGNON Jean Jacques 14 Rue de Brulhy 67150 HIPSHEIM
- 5) VIDAL Valérie 231, Rue Floréal, Les jardins de l'Aiguelongue
34090 MONTPELLIER
- 6) RUBI Eric 16 rue Auguste Renoir, Appt 124, Bat T5 95370 MONTIGNY LES
CORMEILLES

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Le 21 Juillet 1999

n° 92-1189



DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

[illegible]

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

Précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire
et leurs applications comme prodrogues ayant une activité
anti-parasitaire

5 ~~L'invention a pour objet des précurseurs de~~
sels de bis-ammonium quaternaire et leurs applications en
tant que prodrogues présentant, en particulier, un effet
anti-parasitaire, et plus spécialement antipaludique.

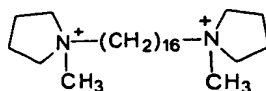
10 L'extension géographique des maladies
parasitaires, et tout spécialement du paludisme, est
considérable.

15 Plus de 100 pays sont touchés à ce jour par le
paludisme et plus de 2 milliards de personnes sont
exposées au risque d'infection, soit près de la moitié de
la population mondiale (pour la situation du paludisme
dans le monde, voit Butler et al, Nature, 1997, 386, 535-
540).

20 La recrudescence de souches chimiorésistantes
de *Plasmodium falciparum* (l'espèce mortelle pour l'homme)
en Asie, en Afrique et en Amérique latine est plus que
jamais d'actualité et limite considérablement
l'efficacité des traitements disponibles.

On mesure ainsi l'urgence de disposer de
~~médicaments anti-paludiques efficaces.~~

Dans des travaux précédents, certains des co-inventeurs de la présente demande de brevet ont développé un modèle pharmacologique original capable d'empêcher la reproduction du parasite. Les composés synthétisés
 5 présentent une structure de type bis-ammonium quaternaire avec un bras espaceur, l'un des composés les plus étudiés étant constitué par le 1,16-hexadécaméthylène bis (N-méthylpyrrolidinium), répondant à la formule



10 Ce composé sera appelé ci-après G25.

Si de tels composés présentent un intérêt considérable compte tenu des guérisons qu'ils entraînent *in vivo*, sans rechutes, il s'avère toutefois que leur
 15 activité par voie orale est inférieure par un facteur d'au moins 100 à celle observée par voie intramusculaire.

La poursuite des travaux des inventeurs pour rechercher de nouveaux composés présentant une efficacité accrue lorsqu'on les administre par voie orale les a
 20 conduits à étudier une stratégie basée sur l'élaboration de prodrogues neutres, *a priori* plus facilement absorbables, capables de générer *in vivo* la drogue active qui se présente sous forme ionisée.

De manière surprenante, ces travaux ont permis
 25 ~~de développer des prodrogues de sels de bis-ammonium~~
 quaternaire de grande efficacité, dotées d'une activité

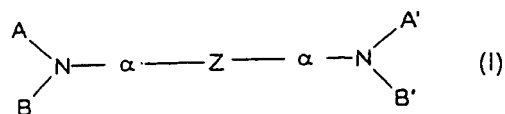
anti-parasitaire élevée, aisément absorbables, générant *in vivo* des drogues actives dont la biodisponibilité est élevée.

L'invention vise donc à fournir de nouveaux
 5 dérivés neutres, à activité antipaludique élevée,
~~administrables aussi par voie orale, ainsi que des~~
 métabolites ionisés générés *in vivo*.

Elle vise également un procédé de synthèse de ces prodrogues.

10 Selon encore un autre aspect, l'invention vise la mise à profit des propriétés de ces prodrogues pour l'élaboration de principes actifs de médicaments utilisables pour le traitement des maladies parasitaires, et en particulier du paludisme et des babésioses animales
 15 ou humaines.

Les précurseurs de drogues à effet anti-paludique selon l'invention sont caractérisés en ce qu'il s'agit de produits capables de générer des sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule
 20 générale (I)

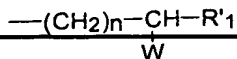


dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule

5



où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical
10 phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyle $\text{CH}_3\text{---C}_6\text{H}_4\text{---SO}_3$, mésityle
15 $\text{CH}_3\text{---SO}_3$, $\text{CF}_3\text{---SO}_3$, $\text{NO}_2\text{---C}_6\text{H}_4\text{---SO}_3$,

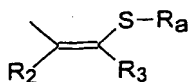
. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle ---CHO ,

- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

20

. soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁ représentant un groupe R₁ qui présente la même définition que R'₁ ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

. soit respectivement les groupes \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 , si \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , \underline{B}_2 ou \underline{B}'_2 étant le groupe \underline{R}_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule



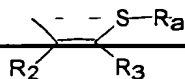
5

dans lequel -Ra représente un groupe RS- ou RCO-, où \underline{R} est un radical alkyle en C1 à C5, le cas échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe -COOH ou COOM, où \underline{M} est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe -COOH ou -COOM; ou un groupe -CH₂-hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; \underline{R}_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe -CH₂-COO-alkyl(C1 à C5); et \underline{R}_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par -OH, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy, ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore \underline{R}_2 et \underline{R}_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

- α représente

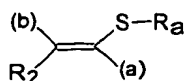
. soit une simple liaison, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 : ou lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , c'est-à-dire un groupe -CHO, et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent

5



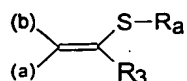
10

. soit, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent un groupe -CHO et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent \underline{R}_1 , un groupement de formule



ou un groupement de formule

15



dans lesquels (a) représente une liaison vers \underline{Z} et (b) une liaison vers l'atome d'azote,

20

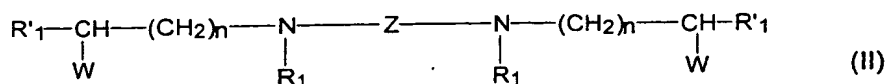
- \underline{Z} représente un radical alkyle en C6 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces

25

composés.

A moins de précisions contraires, "aryle" et "aromatique" tels qu'utilisés pour définir les produits de l'invention désignent un phényle ou tout cycle, ou hétérocycle, ayant un caractère aromatique comme les cycles pyridine, oxazole, thiazole, "alkényl" désigne un alkyl comportant une ou plusieurs insaturations, "groupe amino" désigne $-NH_2$ ou dialkyl (C_1-C_3) amino, et liaison multiple désigne une insaturation (double ou triple liaison) entre 2 atomes de carbone.

- 10 Un groupe préféré de composés selon l'invention est constitué par des haloalkylamines, précurseurs de sels de bis-ammonium quaternaire qui répondent à la formule générale (II)



Dans ces composés, R_1 , R'_1 , W , n et Z sont tels que définis ci-dessus.

Dans une famille préférée de ces composés, Z représente un groupe $-(CH_2)_{16}-$.

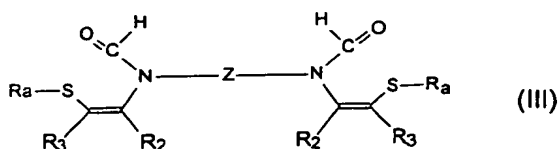
Dans un sous-groupe de cette famille, R_1 est avantageusement un radical méthyle.

Dans un autre sous-groupe, R_1 est un radical méthyle et R'_1 est soit un atome d'hydrogène, soit un radical

~~25 méthyle, et W est un atome de chlore.~~

Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

- 5 Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est ~~constitué par des précurseurs de thiazolium et répondent~~ à la formule générale (III)



10

dans laquelle $\underline{\text{R}}_a$, $\underline{\text{R}}_2$, $\underline{\text{R}}_3$, et $\underline{\text{Z}}$ sont tels que définis ci-dessus.

15

Dans un sous-groupe préféré de cette famille, $\underline{\text{R}}_a$ représente un radical RCO-. Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi

20

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (désigné dans les exemples par TE4c),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TE4f),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane (TE4g),

~~le N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-~~

4-méthoxybut-1-ényl]-1, 16-diaminohexadécane (TE8),

Dans un autre sous-groupe préféré, $\underline{R_a}$ représente un radical $\underline{RS-}$. Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi

5 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthyldithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3a),

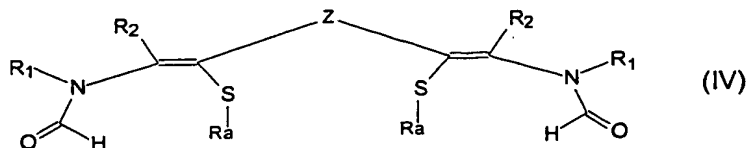
le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3b),

10 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12 diaminododécane (TS3c),

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS4b),

15 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane (TS6).

Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est constitué aussi par des précurseurs de sels de thiazolium qui répondent à la formule générale (IV)



20

dans laquelle $\underline{R_a}$, $\underline{R_2}$, $\underline{R_1}$ et \underline{Z} sont tels que définis ci-dessus.

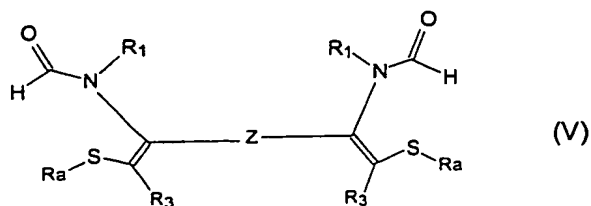
Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi
 le 2,17- (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl) diamino-3,16-S-thio-
 p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène (TE9), le
 2,17- (N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl) diamino-3,16-S-thio-p-
 5 méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène (TE10),

le 3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl) diamino-4,17-S-
 thiobenzoyl-eicosa-3,17-diénedioate d'éthyle (TE12),

le 3,18- (N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl) diamino-4,17-S-
 thiobenzoyl-eicosa-3,17-diénedioate d'éthyle (TE13).

10

Un autre groupe préféré de composés selon l'invention est
 constitué encore par des précurseurs de sels de
 thiazolium qui répondent à la formule générale (V)



15

dans laquelle $\underline{R_a}$, $\underline{R_3}$, $\underline{R_1}$ et Z sont tels que définis ci-
 dessus.

Des composés particulièrement préférés sont choisis parmi
 le 2,15- (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl) diamino-1,16-S-thio-
 benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE15),

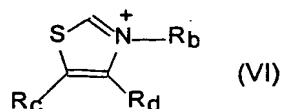
20

le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio
benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE16).

Les précurseurs selon l'invention se présentent
le cas échéant sous forme de sels. On citera à titre
5 d'exemples les chlorhydrates, les citrates, les
~~tartrates, les maléates ou les lactates.~~

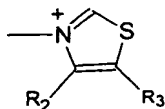
L'invention vise également les dérivés
cyclisés générés à partir des précurseurs de thiazolium
définis ci-dessus.

10 Ces dérivés répondent à la formule générale
(VI)

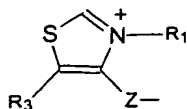


dans laquelle

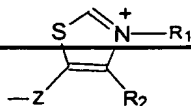
15 \underline{R}_b représente \underline{R}_1 ou \underline{T} , \underline{T} représentant le groupe de
formule



~~\underline{R}_d représente \underline{R}_2 ou \underline{P} , \underline{P} représentant le groupe de
formule~~



$\underline{R_c}$ représente $\underline{R_3}$ ou U, U représentant le groupe de formule



5 $\underline{R_1}$, $\underline{R_2}$, $\underline{R_3}$ et \underline{Z} étant tels que définis ci-dessus,

étant entendu que $\underline{R_b} = \underline{T}$, si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_d} = \underline{R_2}$; $\underline{R_d} = \underline{P}$, si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_b} = \underline{R_1}$; et $\underline{R_c} = \underline{U}$ si $\underline{R_b} = \underline{R_1}$, et

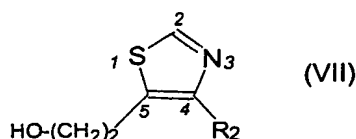
$$\underline{R_d} = \underline{R_2}.$$

10 Conformément à l'invention, les précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) définis ci-dessus peuvent être obtenus par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de formule (VI), comme illustré dans
15 les exemples.

De manière avantageuse, pour obtenir $\underline{R_a} = \text{RCO-}$, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé RCOR' , où R est tel que défini ci-dessus et $\underline{R'}$ est un atome d'halogène, et pour obtenir $\underline{R_a} = \text{RS-}$
20 on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate $\text{RS}_2\text{-O}_3\text{Na}$.

La série N-dupliquée des sels de thiazolium est obtenue, de manière générale, en faisant réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle à reflux dans un solvant organique.

5 La série C dupliquée sur le carbone C5 du cycle ~~thiazole, qui comporte un oxygène dans la chaîne Z, est~~
obtenue par réaction d'un dérivé de thiazole de formule générale (VII)

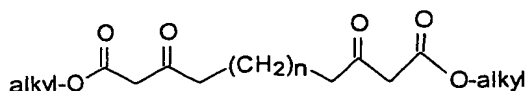


10

avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique,
15 notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 .

L'ouverture du cycle thiazolium obtenu est ensuite effectuée en milieu basique.

20 Pour obtenir la série C-dupliquée sur le carbone 5 du cycle thiazole et ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z, on synthétise tout d'abord un composé de structure



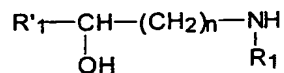
25

par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH, dans un solvant organique, à une température de l'ordre de 0°C, puis on alkyle le composé formé avec par exemple un alkyllithium et on ajoute au milieu réactionnel un dihalogénoalcane.

Le composé obtenu est dibromé par addition de brome à une température de l'ordre de 0°C, puis additionné de thioformamide et laissé sous reflux plusieurs jours. Par addition de R_1X au mélange réactionnel, soumis ensuite à reflux pendant plusieurs jours, on obtient un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique.

Pour obtenir la série C-dupliquée sur le carbone C4 du cycle thiazole, et ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un composé $Z(CO-CH_2 X)_2$ avec $CH(=S)NH_2$, puis on ajoute R_1X .

L'invention vise également "un procédé d'obtention des haloalkylamines répondant à la formule générale (II). Ce procédé est caractérisé par l'alkylation d'un aminoalcool de formule



par un α, ω -dihalogénure d'alkyle $X-Z-X$, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de libérer le groupe W.

L'alkylation de l'aminoalcool est réalisée par exemple avec un α , ω -dichlorure d'alkyle, de formule Cl-Z-Cl , dans l'éthanol, en présence de diisopropyléthylamine, l'aminoalcool étant en large excès par rapport à l'halogénure (d'environ 2,1/1). Le bis-aminoalcool obtenu est ensuite traité par un composé capable de libérer W, qui peut être par exemple du chlorure de thionyle, dans du dichlorométhane, pour obtenir un composé dans lequel W représente Cl, ou par le chlorure d'un acide sulfonique, par exemple le chlorure de tosylo pour obtenir un composé dans lequel $\text{W} = \text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3^-$.

L'étude de l'activité des produits de l'invention vis-à-vis de parasites, et notamment de *Plasmodium*, a montré qu'ils présentent une forte activité *in vitro*.

Ainsi, les valeurs de CI_{50} (concentration inhibant 50 % du parasite) sont de l'ordre du nM vis-à-vis de *P. falciparum*.

L'invention vise donc la mise à profit des propriétés des précurseurs de l'invention et des composés cyclisés thiazolium pour l'élaboration de compositions pharmaceutiques.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini ci-dessus, ou d'au moins un composé cyclisé de thiazolium,

en association avec un véhicule pharmaceutique inerte ou d'au moins un composé cyclisé thiazolium.

Ces compositions renferment le cas échéant des principes actifs d'autres médicaments. On citera
5 notamment leur association avec d'autres antipaludiques
~~(tels que les agents lysosomotropes, l'atovaquone, les~~
antifoliques ou antifoliniques, ou l'artémisinine ou l'un de ses dérivés) pour raison de synergie pharmacologique ou d'évitement de résistance.

10 On les utilisera également avec avantage en association avec des composés facilitant leur assimilation.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrables sous différentes formes, plus
15 spécialement par voie orale ou injectable ou encore par voie rectale.

Pour l'administration par voie orale, on a recours en particulier à des comprimés, pilules, tablettes, gélules, gouttes.

20 D'autres formes d'administration comprennent des solutions injectables par voie intra-veineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire, élaborées à partir de solutions stériles ou stérilisables. Il peut s'agir également de suspensions ou d'émulsions.

25 On peut également utiliser des suppositoires pour d'autres formes d'administration.

Les compositions de l'invention sont particulièrement appropriées pour le traitement des maladies infectieuses chez l'homme et l'animal, en particulier du paludisme ou des babérioses.

5 A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme correspond aux doses suivantes : ainsi on administre par exemple au patient de 0,02 à 80 mg/kg en une ou plusieurs prises.

10 L'invention vise encore les réactifs biologiques renfermant comme principes actifs, les précurseurs de thiazolium définis plus haut.

Ces réactifs peuvent être utilisés comme références ou étalons dans des études d'éventuelles activités anti-parasitaires.

15 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent relatifs à l'obtention de précurseurs de thiazolium et à l'étude de leur activité anti-parasitaire. Dans ces exemples, il sera fait référence aux figures 1 à 8, qui
20 représentent respectivement,

- la figure 1, l'activité antipaludique d'un précurseur de thiazolium (désigné par TE4c dans les exemples), et du thiazolium correspondant (T4) en fonction de la concentration en drogue, selon le test de

~~25 Desjardins, (Desjardins R.E. et al, Antimicrob. Agents Chemother. 1979, 16, 710-718),~~

- les figures 2 et 3, la pharmacocinétique chez la souris d'un précurseur de thiazolium selon l'invention à faible dose (désigné par TE4c dans les exemples) après administration par voie ip et per os,

5 - la figure 4, une représentation semi-logarithmique de la pharmacocinétique chez la souris de précurseurs et de drogue selon l'invention, après administration par voie ip et per os,

10 - les figures 5A et 5B, la pharmacocinétique d'un précurseur et d'une drogue de l'invention chez la souris après administration par voie ip et per os,

- les figures 6 et 7, les pharmacocinétiques chez la souris après administration par voie ip per os, et

15 - les figures 8A et 8B, la pharmacocinétique de précurseurs de l'invention chez le singe.

Dans les différents schémas donnés dans les exemples, les substituants présentent les significations données ci-dessus, X représente un contre-ion,

20 Me = méthyle, Et = éthyle, Ph ou Φ = C_6H_5- ,

DMSO = diméthylsulfoxyde, THF = tétrahydrofuranne, Bu = butyl.

I. SYNTHÈSE DES PRÉCURSEURS DE THIAZOLIUM

A. Synthèse des prodrogues disulfures (TS).

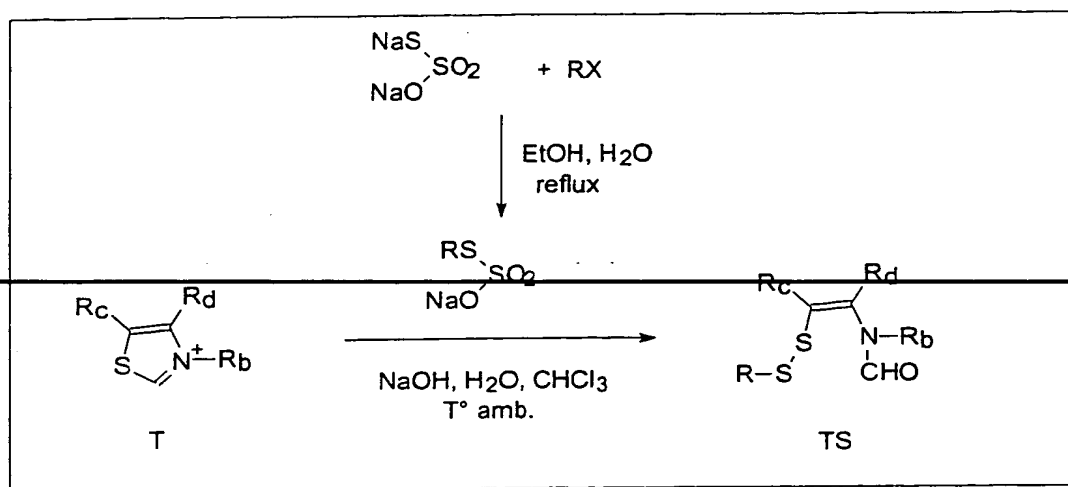


Schéma 1

5

Mode opératoire général:

a) Synthèse du thiosulfate d'alkyle (sel de Bunte)

10 30 mmoles de dérivé halogéné sont dissous dans 15 mL d'éthanol et 5g (30 mmol) de thiosulfate de sodium dans le minimum d'eau sont ajoutés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 jours. La solution est évaporée à sec et le résidu brut obtenu est utilisé sans purification.

15

b) Synthèse de la prodroge disulfure

2,6 mmoles de drogue thiazolium sont dissous dans 10mL d'eau. 0,6g de NaOH puis 10mL de CHCl₃ sont ajoutés et le
 20 mélange est agité vigoureusement pendant 10mn. On ajoute ensuite goutte à goutte 7,8 mmoles de thiosulfate

d'alkyle obtenu précédemment et le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures.

La phase organique est séparée et lavée par une solution 5% HCl. Elle est ensuite neutralisée par une solution de NaHCO₃, séchée par du Na₂SO₄ et concentrée. L'huile obtenue est purifiée sur gel de silice en éluant par un mélange CH₂Cl₂/MeOH (9,5/0,5).

1. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydro-furfurylméthylthio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3a)

a) Préparation du thiosulfate de tétrahydrofurfurylméthyl

Il est réalisé selon le § a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du chlorure de tétrahydrofurfuryle.

RMN ¹H (250 MHz, D₂O) : δ 4,04 (m, 1H, CH₂-CH-O), 3,61 (m, 2H, -CH₂-O), 3,00 (m, 2H, S-CH₂-CH), 1,47-1,88 (m, 4H, -CH-CH₂-CH₂-)

b) Synthèse de TS3a

Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7,88-7,99 (s, 2H, CHO), 3,95 (m, 2H, O-CH-CH₂), 3,7 (m, 8H, -CH₂-OH + CH-OCH₂-CH₂), 3,32 (m, 4H, S-CH₂-), 2,8 (m, 8H, N-CH₂- + =C-CH₂), 1,64-1,94 (m, 18H, -N-CH₂-CH₂- + -CH-CH₂-CH₂- + CH₃-C=), 1,26 (m, 16H, -(CH₂)₈-).

2. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3b)

a) Préparation du thiosulfate de propyle

5 Il est réalisé selon le § a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du bromure de propyle.

RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 0,74 (t, 2H, $-\text{CH}_3$), 1,51 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,86 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

b) Préparation de TS3b

10 Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

15 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91-7,99 (d, 2H, CHO), 3,8 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3,39 (m, 4H, $\text{S}-\text{CH}_2-$), 2,91 (t, 4H, $=\text{C}-\text{CH}_2$), 2,62 (t, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,00 (d, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$), 1,64 (m, 8H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- + -\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,26 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$), 0,97 (t, 6H, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

20 3. Synthèse de N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS3c)

a) Préparation du thiosulfate de benzyle

Il est réalisé selon le § a du mode opératoire général ci-dessus, à partir du bromure de benzyle.

25 RMN ^1H (250 MHz, D_2O) : δ 4,13 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7,23 (m, 5H, $-\text{ArH}$).

b) Préparation de TS3c

Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T3 (voir sa préparation plus loin) et du sel de Bunte obtenu précédemment, on obtient une huile jaunâtre.

5 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91-7,99 (d, 2H, CHO), 3,89 (s, 4H, S- CH_2 -Ph), 3,73 (t, 4H, CH_2 -OH), 3,40 (t, 4H, N- CH_2 -), 2,75 (t, 4H, =C- CH_2), 1,96 (s, 6H, CH_3 -C=), 1,52 (m, 4H, -N- CH_2 - CH_2 -), 1,25 (m, 16H, -(CH_2) $_8$ -).

10 4. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TS4b)

Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T4 (voir sa préparation plus loin) et du thiosulfate de propyle, on obtient une huile jaunâtre.

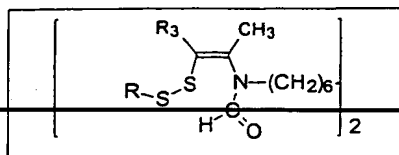
15 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,91 et 7,99 (2s, 2H, CHO), 3,8 (m, 4H, - CH_2 -OH), 3,39 (m, 4H, S- CH_2 -), 2,91 (t, 4H, =C- CH_2), 2,62 (t, 4H, N- CH_2 -), 2,00 (s, 6H, CH_3 -C=), 1,64 (m, 9H, -N- CH_2 - CH_2 - + -S- CH_2 - CH_2 -), 1,26 (m, 16H, -(CH_2) $_8$ -), 0,97 (t, 6H, -S- CH_2 - CH_2 - CH_3).

20 5. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]-1,12-diaminododécane (TS6)

Selon le § b du mode opératoire général ci-dessus, à partir de T6 (voir sa préparation plus loin) et du thiosulfate de propyle, on obtient une huile jaunâtre.

25 ~~RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 8,02 (s, 2H, CHO), 6,03 (s, 2H, =C-H), 3,47 (t, 4H, N- CH_2 -), 2,69 (t, 4H, S- CH_2 -),~~

1,95 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,72 (m, 4H, $\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1,59 (m, 4H, $\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1,26 (m, 16H, $\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-}$), 0,99 (t, 6H, $\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$).



5

composés	R ₃	R	Rdt %	CI ₅₀ (nM)
TS3a	-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -	60	1,0
TS3b	"	-C ₃ H ₇	63	1,3
TS3c	"	-CH ₂ -C ₆ H ₅	58	1,6
TS4b	"	-C ₃ H ₇	60	3,5
TS6	H	-C ₃ H ₇	34	3,1

Tableau 1

10

B. Synthèse des prodrogues thioesters (TE):

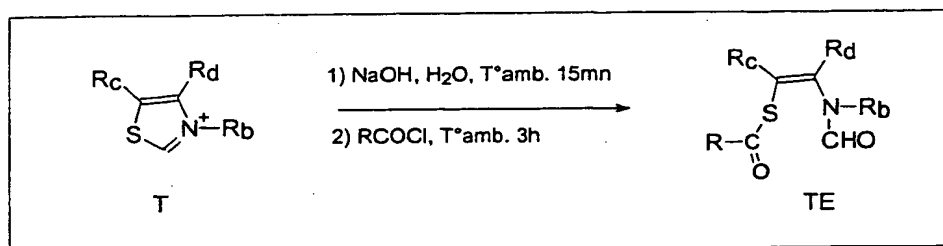


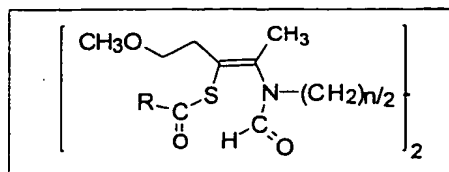
Schéma 2


15

Mode opératoire général:

3,15 mmoles du sel de thiazolium sont mis en suspension dans 10mL d'eau et 0,75g (6 équivalents) de NaOH sont rajoutés. La solution obtenue est laissée sous agitation magnétique pendant 15 min. Ensuite, 9,6 mmoles (3 équivalents) de chlorure d'acide en solution dans 20 mL de CHCl_3 sont ajoutées goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. La phase organique est séparée, lavée avec de l'eau saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 et concentrée à l'évaporateur. Le résidu obtenu est purifié sur gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

1. Synthèse des dérivés thioesters de la série N dupliquée (composés TE4a-j et TE8):



composés	R	n	Rdt %	CI_{50} (nM)
TE4a	Me-	12	69	14
TE4b	t-Bu-	12	72	12
TE4c	C_6H_5 -	12	70	2,0
TE4d	4-(MeO) C_6H_4 -	12	65	3,4
TE4e	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$ -	12	84	6,4

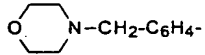
TE4f	4-(Et ₂ N-CH ₂)-C ₆ H ₄ -	12	71	2,3
TE4g	 N-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	12	80	2,3
TE4j	4-(MeOCO)-C ₆ H ₄ -	12	76	2,7
TE8	C ₆ H ₅ -	16	70	1,6

Tableau 2

1.1. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4c)

Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de T4 et en utilisant le chlorure de benzoyle, on obtient une poudre blanche (Rdt = 70%)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 7,90-7,36 (m, 12H, CHO + ArH), 3,52-3,29 (m, 8H, CH₃OCH₂-, N-CH₂-), 3,30 (s, 6H, CH₃O), 2,75 (t, 4H, CH₃OCH₂CH₂-), 2,06 (s, 6H, CH₃-C=), 1,57-1,09 (m, 20H, -(CH₂)₁₀-).

MS ES⁺ : m/e 725 ([M+H]⁺, 100).

1.2. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphénylcarboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TÉ4f)

5 a) Synthèse de l'acide α -
diéthylaminoparatoluique

1g (1 équivalent) d'acide α -chloroparatoluique et 1,22mL (2 équivalents) de diéthylamine sont mis en solution dans 30mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est porté au
10 reflux pendant 48h. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 60/40 puis MeOH pur). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche après précipitation dans l'hexane. (Rdt = 63%).

15 RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,84 et 7.29 (2d, 2x2H, ArH), 3,50 (t, 2H, N- CH_2 -Ar), 2,40 (q, 4H, N(CH_2 - CH_3) $_2$), 0,9 (t, 6H, N(CH_2 - CH_3) $_2$).

MS ES^+ : m/e 208 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

20 b) Synthèse du chlorure de l'acide α -
diéthylaminoparatoluique

0,3g (1,45mmol) d'acide α -diéthylaminoparatoluique sont placés dans 10mL de CHCl_3 et 0,32mL de SOCl_2 sont rajoutés. La solution est portée au reflux pendant 12h.
25 Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est
~~recristallisé dans de l'éther éthylique. On obtient 323mg~~
de produit, sous forme de son chlorhydrate (Rdt = 85%).

MS ES⁺ : m/e 226 ([M+H]⁺, 100), 228 ([M+H]⁺, 30).

c) Synthèse du TE4f (sous la forme de chlorhydrate)

5 0,7g (0,95mmol) de T4 sont mis en suspension dans 10mL
 d'eau et 0,23g (5,71mmol) de NaOH sont rajoutés. La
 solution obtenue est laissée sous agitation pendant 15
 min. Ensuite, 0,75g (2,86mmol) du chlorure de l'acide α-
 diéthylaminoparatoluique en solution dans 20 mL de CHCl₃,
 10 et 0,4mL (2,86mmol) de triéthylamine sont ajoutés goutte
 à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température
 ambiante pendant 4h. La phase organique est séparée,
 lavée à l'eau et séchée sur MgSO₄ et concentrée au
 rotavapor. L'huile obtenue est purifiée par
 15 chromatographie sur colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH
 95/5 puis MeOH pur). Le chlorhydrate est obtenu par
 barbotage de HCl gazeux dans une solution de la base dans
 de l'éther à 0°C pendant 3h. Ce sel est obtenu sous forme
 de précipité mousseux. (Rendement = 54%).
 20 RMN ¹H de la base libre: (250 MHz, CDCl₃) : δ 8,00-7,48
 (m, 10H, CHO+ ArH), 3,62-3,37 (m, 12H, CH₃OCH₂-CH₂-+ N-
 CH₂-Ar), 3,35 (s, 6H, CH₃O), 2,80 (t, 4H, N-CH₂-), 2,50
 (q, 8H, N(CH₂-CH₃)₂), 2,15 (s, 6H, CH₃-C=), 1,50-1,12 (m,
 20H, -(CH₂)₁₀-), 1,08 (t, 12H, N(CH₂-CH₃)₂).
 25 MS ES⁺ : m/e 448,5 ([M+2H]⁺, 100).

**1.3. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-
 méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-
 thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane**

(TE4g)

a) Synthèse de l'acide α -morpholinoparatoluique

4,04g (1 équivalent) d'acide α -chloroparatoluique et
 5 4,13g (2 équivalents) de morpholine sont mis en solution
 dans 150 mL de toluène. Le mélange réactionnel est porté
 au reflux pendant 24h. Le chlorhydrate de la morpholine
 est éliminé par filtration à chaud sur buchner. Le
 produit cristallise à température ambiante dans le
 10 filtrat. Après filtration et séchage, 3,63g de produit
 sont obtenus sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 70%).
 RMN ^1H (250 MHz, DMSOD_6) : δ 7,84 et 7.37 (2d, 2x2H,
 ArH), 3,53 (t, 4H, CH_2OCH_2), 3,48 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 2,31
 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ -).
 15 MS ES⁺ : m/e 222 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

b) Synthèse du chlorure de l'acide α -morpholinopara toluique

2,33g d'acide α -morpholinoparatoluique sont placés dans
 20 30mL de CH_2Cl_2 et 3,76g de SOCl_2 sont rajoutés. La
 solution pas très homogène est portée au reflux pendant
 48h. Le précipité blanc obtenu est filtré, lavé au CH_2Cl_2
 et séché. On obtient 2,65g de produit (Rdt = 70%).
 RMN ^1H (250 MHz, DMSOD_6) : δ 7,97 et 7.78 (2d, 2x2H,
 25 ArH), 4,40 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 3,86 (m, 4H, CH_2OCH_2 -), 3,18
 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ -).
 MS ES⁺ : m/e 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 242 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30).

c) Synthèse du TE4g (sous la forme du sel de dioxalate)

1,08g de T4 sont mis en suspension dans 10mL d'eau et
 5 0,37g (6 équivalents) de NaOH sont rajoutés. La solution
 obtenue est laissée sous agitation pendant 15 min.
 Ensuite, 1,15g (3 équivalents) du chlorhydrate du
 chlorure de l'acide α -morpholinoparatoluique en solution
 dans 20 mL de CHCl_3 et 0,42g de triéthylamine sont
 10 ajoutés goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité
 à température ambiante pendant 3h. La phase organique est
 extraite puis séchée sur MgSO_4 et concentrée au
 rotavapor. Le résidu obtenu est repris dans de l'éther et
 de l'eau. La phase organique est extraite, lavée 2 fois à
 15 l'eau puis séchée sur MgSO_4 et concentrée. L'huile
 obtenue est reprise dans un minimum d'éther et est
 ajoutée à une solution étherée contenant 0,41g d'acide
 oxalique. Un précipité blanc se forme immédiatement
 (Rendement = 80%).

20 Caractérisation de la base libre :

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 10H, CHO +
 ArH), 3,69 (t, 8H, CH_2OCH_2-), 3,52-3,32 (m, 12H,
 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ + N- CH_2 -Ar), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,77 (t, 4H,
 N- CH_2-), 2,42 (t, 8H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,09 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-$),
 25 1,57-1,09 (m, 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).

MS ES^+ : m/e 462 ($[\text{M}+2\text{H}]^+$, 100), m/e 923 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 10).

1.4. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-phthaloyl)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1,12-diaminododécane (TE4j)

5

~~Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir de T4~~
et en utilisant le chlorure de p-méthoxycarbonylbenzoyle,
on obtient une poudre blanche (Rdt = 76%).

10 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 10H, CHO + ArH), 3,97 (s, 6H, CH_3OCO), 3,57-3,35 (m, 8H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,82 (t, 4H, N- CH_2-), 2,13 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,58-1,17 (m, 20H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).
MS ES $^+$: m/e 421 ($[\text{M}+2\text{H}]^{++}$, 20). 841 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

15

1.5. Synthèse du N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1,16-diaminohexadécane (TE8)

20 Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du diiodure de 1,16-hexadécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazolium], T8, et en utilisant le chlorure de benzoyle, on obtient une huile jaunâtre (Rdt = 72%).

25 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,90-7,36 (m, 12H, CHO + ArH), 3,50-3,32 (m, 8H, CH_3OCH_2- , N- CH_2), 3,30 (s, 6H, CH_3O), 2,75 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2,06 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,57-1,09 (m, 28H, $-(\text{CH}_2)_{10}-$).
MS ES $^+$: m/e 781 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

2. Synthèse des thioesters de la série C dupliquée

5

2.1. Composés C5 dupliqués comportant un O dans la chaîne alkyle (TE9 et TE10):

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

10

A partir du diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium], T9, et du chlorure de p-méthoxybenzoyle, on obtient le 2,17- (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène, TE9, sous forme d'une huile incolore. Rendement: 65 %.

15

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 7,93-6,87 (m, 10H, CHO + ArH), 3,58 (s, 6H, 2 CH_3), 3,55 (t, 4H, 2 CH_2), 3,37 (t, 4H, 2 CH_2), 2,89 (s, 6H, 2 CH_3), 2,77 (t, 4H, 2 CH_2), 2,03 (s, 6H, 2 CH_3), 1,52-1,30 (m, 8H, 4 CH_2).

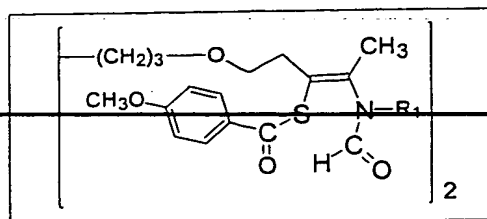
20

A partir du dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium], T10, et du chlorure de p-méthoxybenzoyle, on obtient le 2,17- (N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène, TE10, sous forme d'une huile incolore. Rendement: 70 %.

25

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8,06-6,92 (m, 20H, CHO + ArH), 4,68 (s, 4H, 2 CH_2), 3,91 (s, 6H, 2 CH_3), 3,50 (t,

4H, 2CH₂), 3,38 (t, 4H, 2 CH₂), 2,75 (t, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 6H, 2 CH₃), 1,56-1,31 (m, 8H, 4 CH₂).



5

composés	R ₁	CI ₅₀ (nM)
TE9	CH ₃	260
TE10	C ₆ H ₅ -CH ₂	12

Tableau 3

10

2.2. Composés C5 dupliqués ne comportant pas d' O dans la chaîne alkyle (TE12 et TE13):

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

A partir du diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium], T12, on obtient le 3,18- (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle TE12.

20 Huile incolore. Rendement 70%.

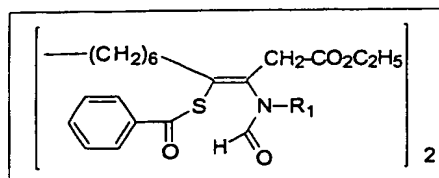
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7,94-7,39 (m, 12H, CHO + ArH), 4,14 (q, 4H, 2 OCH₂-), 3,45 (s, 4H, 2 CH₂), 2,88

(s, 6H, 2 CH₃), 2,44 (t, 4H, 2CH₂), 1,27-1,19 (m, 26H, -
(CH₂)₁₀+ 2 CH₃).

A partir du dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-benzyl-
4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium], T13, on obtient le
3,18- (N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-
thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle TE13.

Huile incolore. Rendement 64%.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 8,24-7,26 (m, 22H, CHO +
ArH), 4,70 (s, 4H, 2 CH₂-Ar), 4,23 (q, 4H, 2 OCH₂-), 3,44
(s, 4H, 2 CH₂), 2,51 (t, 4H, 2CH₂), 1,52-1,29 (m, 26H, -
(CH₂)₁₀+ 2 CH₃).



composés	R ₁	CI ₅₀ (nM)
TE12	CH ₃ -	16
TE13	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	650

Tableau 4

~~2.3. Composés C4 dupliqués ne comportant~~
pas d' O dans la chaîne alkyle.

Ces prodrogues sont synthétisées selon le mode opératoire général décrit précédemment (schéma 2).

A partir du diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-
5 thiazolium], T15, on obtient le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-
diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène,

TE15.

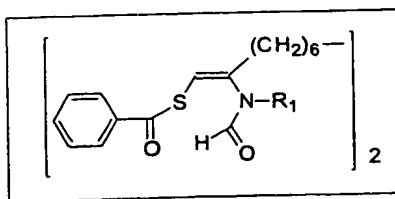
Huile incolore. Rendement %.

10 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 7,94-7,39 (m, 12H, CHO +
ArH), 5,7 (2H, =CH), 2,88 (s, 6H, 2 N-CH₃), 2,48 (t, 4H,
2 =C-CH₂), 1,27-1,19 (m, 20H, -(CH₂)₁₀).

A partir du dibromure de dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-
15 thiazolium], T16, on obtient le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-
dibenzyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène,
TE16.

Huile incolore. Rendement %.

20 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8,24-7,56 (m, 22H, CHO +
ArH), 5,7 (2H, =CH), 4,37 (s, 4H, 2CH₂-Ar), 2,51 (t, 4H,
2 =C-CH₂), 1,52-1,29 (m, 20H).



composés	R ₁	CI ₅₀ (nM)
TE15	CH ₃ -	7 nM
TE16	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	12 nM

Tableau 5

II. SYNTHÈSE DES SELS DE THIAZOLIUM

A. Synthèse des composés de la série N dupliquée (composés T3, T4, T6 et T8) :

5

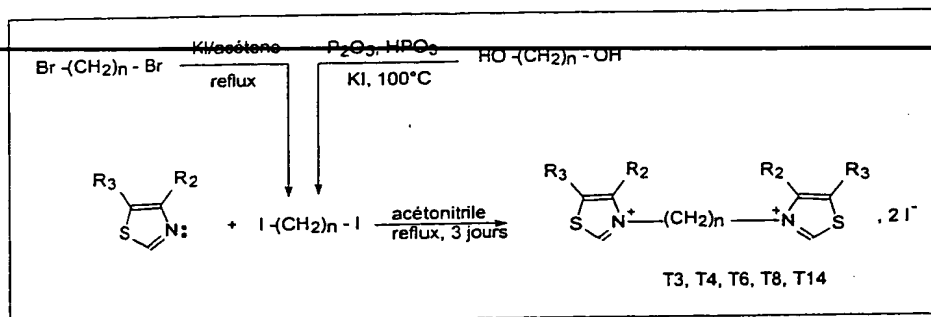


Schéma 3

Mode opératoire général de synthèse des dihalogénures de α,ω -polyméthylène bis thiazolium:

Le thiazole convenablement substitué (11,5 mmol) est dissous dans 30mL d'acétonitrile. 3,8 mmol du diiodure (ou dibromure) d'alkyle sont ajoutés et le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3 jours. La solution est concentrée à l'évaporateur rotatif et le résidu huileux obtenu est repris dans de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse est lavée à l'éther puis concentrée au rotavapor. Le produit est ensuite cristallisé dans l'isopropanol.

Le 1,12-diiodododécane est synthétisé de la façon suivante:

On mélange 10,22g (1 équivalent) de 1,12-dibromododécane avec 14,26g (3 équivalents) d'iodure de sodium dans 150 mL d'acétone. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, la solution est portée au reflux pendant 3 heures.

L'acétone est ensuite évaporée au rotavapor, le résidu est repris dans de l'éther éthylique et de l'eau et le produit est extrait trois fois à l'éther. Les phases étherées sont regroupées et sont séchées sur sulfate de magnésium. Le solide blanc obtenu est ensuite recristallisé dans le méthanol (Pf 42-43°C). Rendement= 95%.

Le 1,16- diiodohexadécane est obtenu à partir de l'hexadécane-1,16-diol, par addition de 5g de ce diol et 19g d'iodure de potassium à une solution de 2,5g d'anhydride phosphorique et 5,2mL d'acide phosphorique 85%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 5h. Une huile dense se forme, et le mélange est versé dans 50mL d'eau. La phase organique est séparée, et la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases organiques sont décolorées par agitation avec 50mL d'une solution de thiosulfate de sodium 10%. L'éther est évaporé. L'huile obtenue est cristallisée dans le méthanol (Pf= 52°C). Rendement: 82%.

1- Synthèse du dibromure de 1,12-dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-hydroxyéthyl) thiazolium] (T3)

5 Selon le mode opératoire décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-[2-hydroxyéthyl] thiazole et du 1,12-dibromododécane, on obtient une poudre blanche hygroscopique (Rdt = 75%)

10 RMN ^1H (250 MHz, DMSO D_6) : δ 10,08 (s, 2H, S-CH=), 4,45 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2^-$), 3,62 (t, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2^-$), 3,02 (t, 4H, $\text{HOCH}_2\text{CH}_2^-$), 2,50 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,77 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2^-$), 1,60-1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8^-$).

MS ES^+ : m/e 227 (M^{++} , 100), m/e 533-535 (M^{++}Br^- , 10)

15 2- Synthèse du diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazolium] (T4)

20 Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazole et du 1,12-diiodododécane, on obtient une poudre blanche hygroscopique (Rdt = 70%)

25 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 10,92 (s, 2H, S-CH=), 4,66 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2^-$), 3,60 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2^-$), 3,35 (s, 6H, CH_3O), 3,07 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2^-$), 2,52 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=}$), 1,92 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2^-$), 1,57-1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8^-$).

MS ES^+ : m/e 241 (M^{++} , 100), m/e 609 (M^{++}I^- , 5)

Le 4-méthyl-5-[2-méthoxyéthyl] thiazole est synthétisé

selon le procédé ci-dessous:

10,20mL de 4-méthyl-5-[2-hydroxyéthyl] thiazole sont dissous dans 180 mL de DMSO anhydre et 19g de potasse en poudre sont ajoutés. Après 5 mn d'agitation, 5,30mL d'iode de méthyle sont introduits. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 mn à température

ambiante sous atmosphère inerte. A l'issue de la réaction (suivie par CCM), le mélange est versé dans 100 mL d'eau et on extrait 3 fois à l'éther. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en NaCl et enfin, séchée sur sulfate de sodium. Le produit obtenu est purifié sur gel de silice en éluant avec un mélange AcOEt/hexane (1/3). On obtient une huile jaune (Rdt = 60%)

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 2,39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3,00 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{C=}$), 3,36 (s, 3H, CH_3O), 3,55 (t, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2-$), 8,56 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH=}$).

3- Synthèse du diiodure de 1,12-dodécaméthylène bis (4-méthyl-thiazolium) (T6)

Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthylthiazole et du 1,12-diiodododécane, on obtient une poudre blanche (Rdt = 50%)

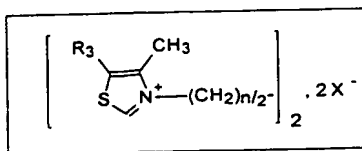
RMN ^1H (250 MHz, DMSO D_6) : δ 10,11 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH=}$), 8,02 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH=}$), 4,42 (t, 4H, $^+\text{N}-\text{CH}_2-$), 2,55 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,80 (m, 4H, $^+\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,25 (m, 16H, $-(\text{CH}_2)_8-$).

MS ES^+ : m/e 183 (M^{++} , 100), m/e 493 (M^+I , 5)

4- Synthèse du diiodure de 1,16-hexadécaméthylène bis [4-méthyl-5-(2-méthoxyéthyl) thiazolium] (T8)

5 Selon le mode opératoire général décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-[2-méthoxyéthyl] thiazole et du 1,16-diiodohexadécane, on obtient une poudre blanche (Rdt = 80%). Pf: 210°C.

10 RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 10,92 (s, 2H, S-CH=), 4,66 (t, 4H, $^+\text{N-CH}_2-$), 3,60 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3,35 (s, 6H, CH_3O), 3,07 (t, 4H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2,52 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C=}$), 1,92 (m, 4H, $^+\text{N-CH}_2\text{CH}_2-$), 1,57-1,25 (m, 24H, $-(\text{CH}_2)_8-$).
MS ES^+ : m/e 269 (M^{++} , 100), m/e 665 (M^{++}I^- , 10)



15

composés	R_3	n	X	CI_{50} (nM)
T3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	12	Br	2,25
T4	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	"	"	0,65
T6	H	"	I	3
T8	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	16	"	1,1

Tableau 6

20

B. Synthèse des composés de la série C dupliquée (T9, T10, T12 et T13) :

1- Synthèse des composés dupliqués sur le carbone C5 du cycle thiazole.

5

1-1- Synthèse des composés comportant un O dans la chaîne alkyle (T9, T10):

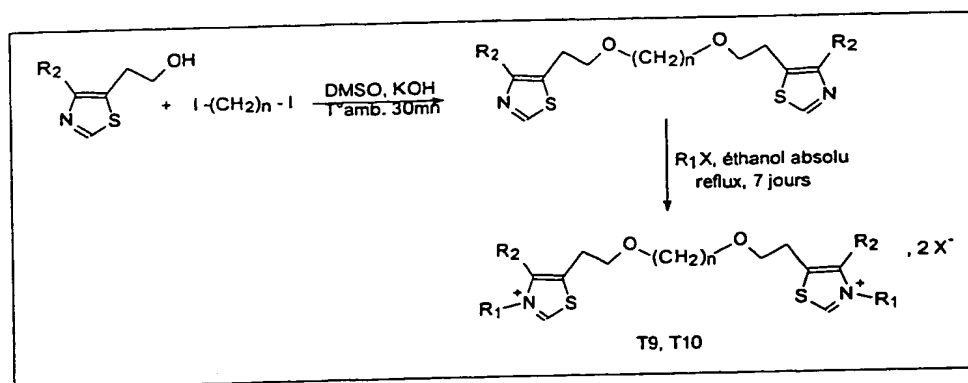


Schéma 4

10

Mode opératoire général de synthèse des diiodures de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-alkyl-4-méthyl)thiazolium]: T9, T10) (Schéma 4).

15

1^{ère} étape: Dissoudre le 4-méthyl-5-hydroxyéthylthiazole (20,9 mmol) dans du DMSO anhydre (50 ml). Ajouter l'hydroxyde de potassium (83,6 mmol) et laisser agiter pendant 10mn. Ajouter le dérivé diiodé (6,9 mmol) et laisser agiter à température ambiante pendant 30mn. Ajouter de l'eau et extraire 3 fois à l'éther. Laver la phase étherée avec de l'eau, la sécher

20

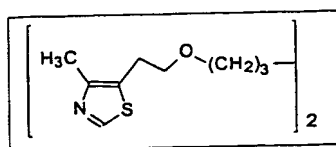
sur sulfate de sodium. Purifier par chromatographie sur gel de silice en éluant avec AcOEt-Hexane (1-3).

2^{ème} étape: Alkylation du bis-thiazole :

Dissoudre le bis-thiazole (1 mmol) dans de l'éthanol absolu (40 ml). Ajouter le dérivé halogéné souhaité (2 mmol) et chauffer le mélange sous reflux pendant environ une semaine. Evaporer l'éthanol et recristalliser dans un mélange iPrOH-(iPr)₂O.

a) Synthèse du 1,6-bis[2-(4-méthylthiazol-5-yl)éthoxyhexane:

Selon le mode opératoire général (1^{ère} étape) décrit ci-dessus, à partir du 4-méthyl-5-hydroxyéthylthiazole et du 1,6-diiodohexane, on obtient une huile incolore (Rdt = 60%)



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 8,51 (s, 2H, CH), 3,54 (t, 4H, -CH₂-), 3,39 (t, 4H, -CH₂), 2,96 (t, 4H, -CH₂-), 2,32 (s, 6H, CH₃), 1,57-1,28 (m, 8H, -CH₂-CH₂-).

b) Synthèse du diiodure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1,4-diméthyl)thiazolium] (T9)
Selon le mode opératoire général (2^{ème} étape) décrit ci-dessus, à partir du produit précédemment obtenu et de l'iodure de méthyle, on obtient un solide blanc hygroscopique (Rdt = 60%)

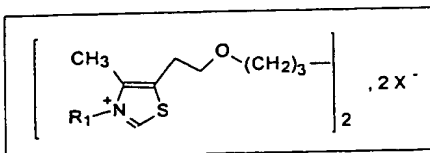
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 10,99 (s, 2H, S-CH=), 4,33 (s, 6H, 2N⁺CH₃), 3,71 (t, 4H, 2CH₂-O), 3,52 (t, 4H, 2O-

CH₂), 3,03 (t, 4H, 2CH₂), 2,51 (s, 6H, 2 =C-CH₃), 1,65-1,47 (m, 8H, 4-CH₂-).

c) Synthèse du dibromure de 3,10-dioxadodécaméthylènebis[5-(1-benzyl,4-méthyl)-thiazolium] (T10)

Selon le mode opératoire général (2^{ème} étape) décrit ci-dessus, à partir du produit obtenu dans la 1^{ère} étape et du bromure de benzyle, on obtient un solide blanc hygroscopique (Rdt = 74%)

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 11,45 (s, 2H, S-CH=), 7,36-7,28 (m, 10H, 2ArH), 3,65 (t, 4H, 2CH₂-O), 3,44 (t, 4H, 2O-CH₂), 3,03 (t, 4H, 2CH₂), 2,51 (s, 6H, 2 =C-CH₃), 1,57-1,34 (m, 8H, 4-CH₂-).



15

composés	R ₁	X	CI ₅₀ (nM)
T9	CH ₃ -	I	70
T10	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Br	2,5

Tableau 7

20

1-2- Composés ne comportant pas d' O dans la chaîne alkyle (T12, T13)

Cette synthèse se fait en 4 étapes selon le schéma 5.

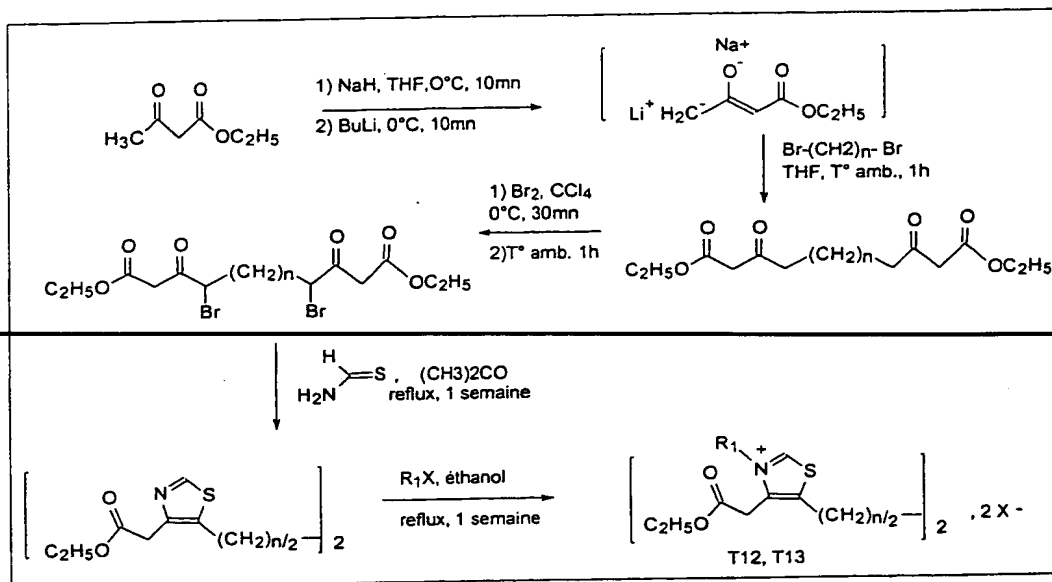
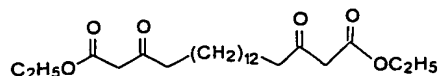


Schéma 5

5 a) Synthèse du 3,18-dioxoeicosanedioate d'éthyle:



10 Dans un bicol sous argon, mettre en suspension NaH (43,7 mmol) dans du THF anhydre (100 ml). Refroidir le milieu réactionnel dans un bain de glace et ajouter goutte à goutte l'acétoacétate d'éthyle (39,7 mmol). Laisser agiter pendant 10mn à 0°C. Ajouter goutte à

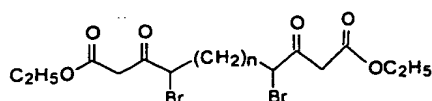
15 goutte du n-BuLi (1,56 M; 43,7 mmol). Laisser agiter 10mn supplémentaires à température ambiante avant de passer à l'alkylation.

A la solution précédente, on ajoute goutte à goutte le dibromododécane (15,9 mmol) en solution dans 20 ml de THF anhydre. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et on continue l'agitation pendant

1h. On ajoute de l'eau et on extrait à l'éther (3 fois).
 La phase organique est lavée avec une solution NaCl saturée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. On purifie le produit par chromatographie
 5 sur gel de silice en éluant avec de l'AcOEt-Hexane (1-1).
 On obtient solide blanc (Rdt = 65 %); Pf = 60°C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 4,16 (q, 4H, 2CH₂), 3,41 (s, 4H, 2CH₂), 2,50 (t, 4H, 2CH₂), 1,56-1,21 (m, 30H).

10 b) Synthèse du 4,17-dibromo-3,18-dioxoeicosanedioate d'éthyle:



Le composé précédent (3,8 mmol) est dissous dans 20 ml de CCl_4 . La solution est refroidie à 0°C, et on ajoute
 15 goutte à goutte du brome (76 mmol), on laisse agiter à la même température pendant 30mn, puis température ambiante pendant 1h. On évapore le solvant. Reprendre Le résidu est dissous dans de l'eau, et on extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de
 20 sodium, filtrée et évaporée à sec. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec l'AcOEt-Hexane (1-1). On obtient une huile jaunâtre (Rdt = 64 %).
 RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 4,42 (m, 6H, 2CH₂+CH), 3,78-3,48 (m, 4H, 2CH₂), 1,94-1,14 (m, 30H).

25

~~e) Synthèse du dodécaméthylènebis[5-(4-éthoxycarbonyl-éthyl)thiazole]:~~

~~40°C pendant une semaine. Le solvant est évaporé, et le~~
résidu. dissous dans l'eau. La solution est extraite à
l'AcOEt. On purifie par chromatographie (AcOEt-Hex :
1/1). On obtient solide blanc (Rdt = 50 %); Pf = 112-
114°C.

d) Alkylation du dodécaméthylènebis[5-(4-éthoxycarbonyléthyl)thiazole]:

Diiodure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T12):

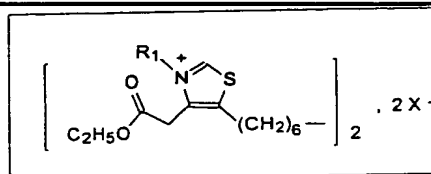
Solide jaune Pf = 112°C; Rdt = 55 %

25 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : d 10,91 (d, 2H, 2CH), 4,42 (6H, N-CH₃), 4,25-4,16 (m, 8H, 2CH₂+2CH₂), 2,91 (m, 4H, 2CH₂), 1,62-1,26 (m, 26H).

Dibromure de dodécaméthylènebis[5-(1-méthyl-4-éthoxycarbonyléthyl)-thiazolium] (T13):

Huile jaune; Rdt = 50 %

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : d 11,26 (d, 2H, 2CH), 7,36-7,26 (m, 10H, ArH), 6,07 (s, 4H, 2CH₂), 4,02-3,92 (m, 12H, 6CH₂), 2,91 (m, 4H, 2CH₂), 1,62-1,26 (m, 26H).



composés	R ₁	X	CI ₅₀ (nM)
T12	CH ₃ -	I	13
T13	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Br	250

Tableau 8

2- Synthèse des composés dupliqués sur le carbone C4 du cycle thiazole (T15 et T16).

15 Cette synthèse se fait en 5 étapes selon le schéma 6.

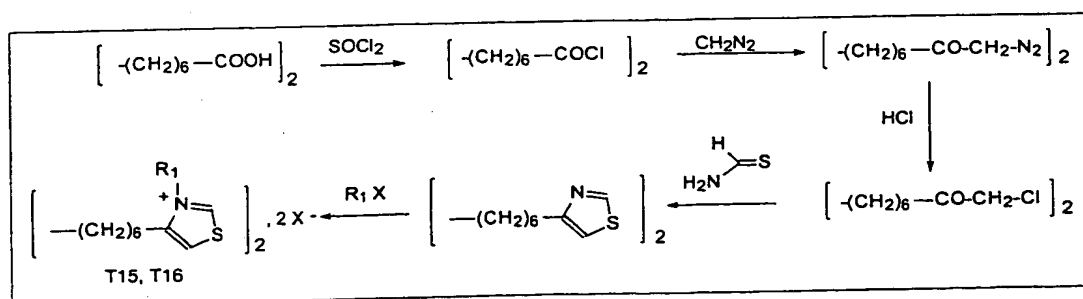
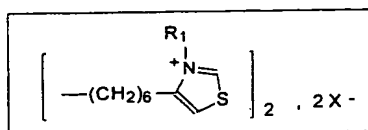


Schéma 6

L'acide tétradécanedioïque est converti en son chlorure
(Jayasuriya et coll.; J.Amer.Chem.Soc.;112;15; 1990;
5844-5850). Celui-ci est traité par le diazométhane pour
conduire au 1,16-bis-diazo-hexadécane-2,15-dione
5 (Canonica et coll.; Atti Accad.Naz.Lincei
Cl.Sci.Fis.Mat.Nat.Rend.; 8,10; 1951; 479-484), qui est

traité par HCl et donne la 1,16-dichloro-hexadécane-2,15-
dione (même référence). Ce dernier composé est ensuite
traité par la thioformamide dans les mêmes conditions que
10 pour la synthèse du dodécaméthylènebis[5-(4-
éthoxycarbonyléthyl)thiazole] (schéma 5, 3^{ème} étape) pour
donner le dodécaméthylènebis(4-thiazole).

Celui-ci conduit par alkylation sur l'atome d'azote
(selon le procédé habituel décrit pour T3 ou T4) soit au
15 diiodure de dodécaméthylènebis[4-(1-méthyl)-thiazolium],
T15, en utilisant l'iodométhane, soit au dibromure de
dodécaméthylènebis[4-(1-benzyl)-thiazolium], T16, en
utilisant le bromure de benzyle.



composés	R ₁	X	CI ₅₀ (nM)
T15	CH ₃ -	I	4nM
T16	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Br	10nM

Tableau 9

III. SYNTHÈSE DES HALOALKYLAMINES

1) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadecanediamine (P1).

5 a) 5-Méthylamino-1-pentanol.

10,8g (0.088 mole) de 5-chloro-1-pentanol sont ajoutés à 45ml d'une solution 8M de MeNH₂ (0,36 mole) dans le MeOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C dans un autoclave pendant 48h. Le résidu obtenu après évaporation du MeOH est distillé sous pression réduite pour donner 6,2g (65%) d'aminoolcool.

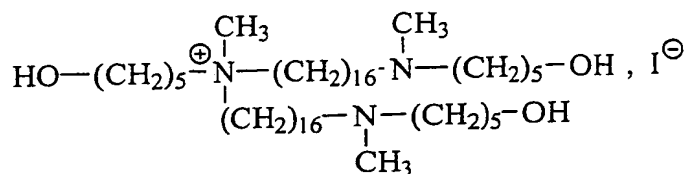
RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,60 (t, 2H, CH₂OH), 2,56 (t, 2H, CH₂NH), 2,40 (s, 3H, CH₃NH), 2,66-1,32 (m, 6H, (CH₂)₃).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 118 (M+H)⁺, 100).

15

b) N,N'-diméthyl-N,N'-(5-hydroxypentyl)-1,16-hexadecanediamine.

0,57g (0,0048 mole) de diisopropyléthylamine et 0,58g (0,0045 mole) de 5-Méthylamino-1-pentanol sont ajoutés à 1,08g (0,0022 mole) de di-iodohexadecane dissous dans 50mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 48 h, l'éthanol est ensuite éliminé sous pression réduite. L'analyse par CCM du résidu montre la formation du produit attendu et indique la présence d'une petite quantité d'un composé très polaire identifié par spectrométrie de masse comme étant le sel d'ammonium quaternaire présenté sur la figure ci-dessous.



Le résidu est partiellement dissous dans l'eau et le
N,N'-diméthyl-N,N'-(5-hydroxypentyl)-1,16-

hexadécanediamine est extrait dans l'éther avec K_2CO_3 ,
laissant le contaminant polaire dans l'eau. Les phases
éthérées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées
sous pression réduite.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,60 (t, 4H, CH_2OH), 2,65-2,40 (m, 8H,
 $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2$), , 2,37 (s, 6H, CH_3N), 1,60-1,21 (m, 40H,
 $2(\text{CH}_2)_3 + (\text{CH}_2)_{14}$).

c) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(5-
chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine (P1).

Le résidu obtenu ci-dessus est dissous dans 10 ml de
 CH_2Cl_2 et 1,7ml de chlorure de thionyle sont ajoutés. Le
mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5h après
quoi tous les produits volatiles sont éliminés sous
pression réduite. Le résidu est trituré dans l'éther
jusqu'à ce qu'un précipité apparaisse. Le précipité est
filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol-éther
pour donner 0,408g (32%) de Chlorhydrate de N,N'-
diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,48 (t, 4H, CH_2Cl), 3,00-2,80 (m, 8H,
 $\text{CH}_2-\text{NH}^+(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$), , 2,70 (d, 6H, CH_3NH^+), 1,86-1,19 (m,

40H, $2(\text{CH}_2)_3 + (\text{CH}_2)_{14}$).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 247 (M^{++} , 100), m/z 529/531 ($M^{++}Cl^{-}$, 20).

2) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-
1,16-hexadécanediamine (P2).

a) 5-Methylamino-2-pentanol.

10,59g (0,10mole) de γ -valérolactone sont ajoutés à 60ml d'une solution 8M de MeNH₂ (0,48 mole) dans le MeOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C dans un autoclave pendant 48h. Le résidu obtenu après évaporation de l'excès de MeNH₂ sous pression réduite est dissous dans 20ml de THF et est ajouté à une solution de 6,26g (0,17mol) de LiAlH₄ dans 80 ml de THF durant 1h pour obtenir un léger reflux. Le reflux est maintenu pendant 48h, une solution de soude 5M est ensuite ajoutée goutte à goutte jusqu'à obtention d'une suspension blanchâtre. Le mélange réactionnel est extrait à l'éther, les phases étherées sont séchées sur MgSO₄ anhydre et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu obtenu est distillé sous pression réduite pour donner 6,27g (63%) de 5-methylamino-2-pentanol.

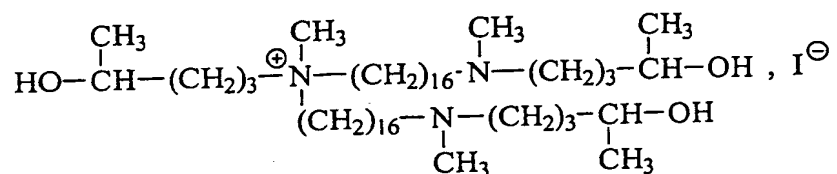
RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,72 (m, 1H, $\underline{CH}OH$), 2,76-2,48 (m, 2H, \underline{CH}_2NH), 2,47 (s, 3H, \underline{CH}_3NH), 2,66-1,32 (m, 6H, (\underline{CH}_2)₃).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 118 ($M+H^{+}$, 100).

b) **N,N'-diméthyl-N,N'-(4-hydroxypentyl)-1,16-hexadécanediamine.**

0,59g (0,0046 mole) de diisopropyléthylamine et 0,61g (0,0058 mole) de 5-méthylamino-2-pentanol sont ajoutés à
 5 1,10g (0,0023 mole) de diiodohexadécane dissous dans 50mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté au reflux

pendant 48 h, l'éthanol est ensuite éliminé sous pression réduite. L'analyse par CCM du résidu montre la formation du produit attendu et indique la présence d'une petite
 10 quantité d'un composé très polaire identifié par spectrométrie de masse comme étant le sel d'ammonium quaternaire présenté sur la figure ci-dessous



Le résidu est partiellement dissous dans l'eau et le
 15 N,N'-diméthyl-N,N'-(4-hydroxypentyl)-1,16-hexadécanediamine est extrait dans l'éther avec K_2CO_3 , laissant le contaminant polaire dans l'eau. Les phases éthérées sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées sous pression réduite.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,70-3,58 (m, 2H, CH_2OH), 2,40-2,24 (m, 8H, $\text{CH}_2-\text{NH}^+(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$), 2,16 (s, 6H, CH_3NH^+), 1,66-1,10 (m, 42H, $2(\text{CH}_2)_2 + 2(\text{CH}_3\text{CH}) + (\text{CH}_2)_{14}$).

c) Chlorhydrate du N,N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine (P2).

Le résidu obtenu ci-dessus est dissous dans 10 ml de CH₂Cl₂ et 2ml de chlorure de thionyle sont ajoutés. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 5h après

quoi tous les produits volatiles sont éliminés sous

pression réduite. Le résidu est trituré dans l'éther jusqu'à ce qu'un précipité apparaisse. Le précipité est

filtré puis recristallisé dans un mélange éthanol-éther

pour donner 0,415g (32%) de chlorhydrate de N,N'-

diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,00 (m, 2H, CHCl), 3,00-2,87 (m, 8H, CH₂-NH⁺(CH₃)-CH₂),), 2,72 (d, 6H, CH₃NH⁺), 1,86-1,19 (m, 42H, 2(CH₂)₂ + 2(CH₃CH) + (CH₂)₁₄).

SM (Electrospray, mode positif) m/z 247 (M⁺⁺, 100), m/z 529/531 (M⁺⁺Cl⁻, 20).

Etude des activités pharmacologiques de précurseurs selon l'invention.

A. Activité antipaludique contre *P. falciparum* in vitro

On rapporte dans les tableaux 10 et 11 ci-après les résultats des valeurs de CI₅₀ en nM pour les prodrogues de type disulfure (tableau 10) et celles de type thio-

ester (tableau 11) selon l'invention, ainsi que pour les drogues correspondantes.

- 5 Les mesures de CI_{50} sont déterminées vis-à-vis de *P. falciparum* selon la méthode de Desjardins dans laquelle l'incorporation d' $[^3H]$ hypoxanthine (fig. 1) dans les acides nucléiques sert d'index de la viabilité cellulaire. Dans chacun des cas, des contrôles en
- 10 microscopie optique sont réalisés.

Tableau 10

Prodrogue TS ($R_1 = S-R$)					Droque T	
R	Z	R_2	nom	CI_{50} (nM)	nom	CI_{50} (nM)
THF-CH ₂ -	-(CH ₂) ₁₂ -	HO-CH ₂ -CH ₂ -	TS3a	1	T3	2,25
C ₃ H ₇ -			TS3b	1,3		
C ₆ H ₅ -CH ₂ -			TS3c	1,6		
C ₃ H ₇ -	"	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -	TS4b	3,5	T4	0,65
Et ₂ N(CH ₂) ₂ -			TS4c			
C ₃ H ₇ -	"	C ₆ H ₅ -COO-(CH ₂) ₂ -	TS5	22	/	
C ₃ H ₇ -	"	H-	TS6	3,1	T6	3

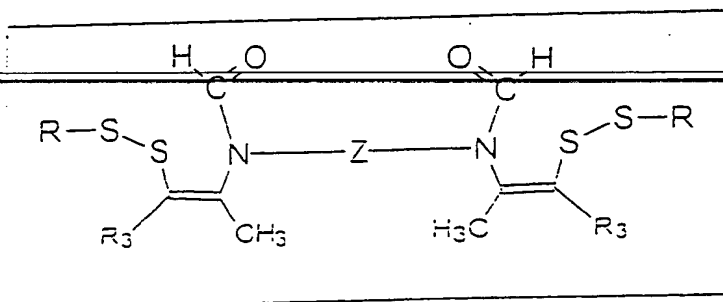
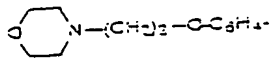
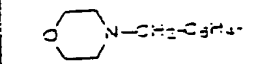


Tableau 11 A

Prodrogues TE (R _n =RCO) N-dupliquées				Droque T	
R	Z	nom	Cl ₅₀ (nM)	nom	Cl ₅₀ (nM)
CH ₃ -	-(CH ₂) ₁₂ -	TE4a	14	T4	0,65
(CH ₃) ₂ C-	"	TE4b	12		
C ₆ H ₅ -	"	TE4c	2		
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	"	TE4d	3,4		
 N-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₄ -	"	TE4e	6,4		
(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	"	TE4f	2,3		
 N-CH ₂ -C ₆ H ₄ -	"	TE4g	2,3		
(CH ₃) ₂ N-CH ₂ -	"	TE4h			
CH ₃ OOC-C ₆ H ₄ -	"	TE4j	2,7		
C ₆ H ₅ -	-(CH ₂) ₁₅	TE8	0,6	T8	1,1

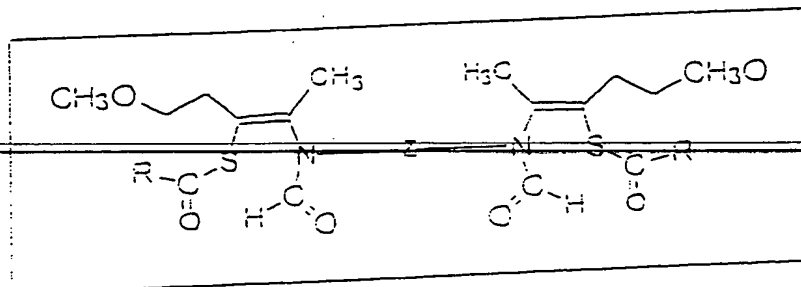
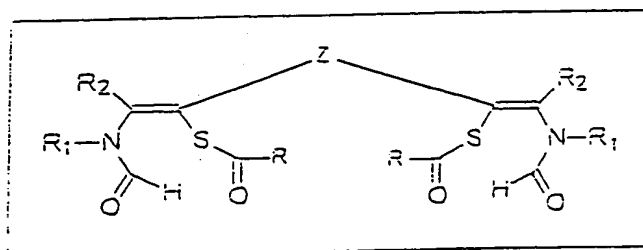


Tableau 11B

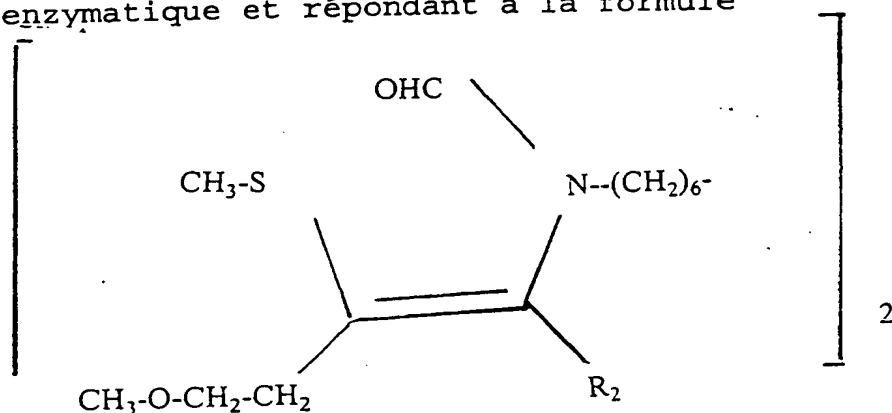
Prodrogues TE, (R ₁ =RCO) C-dupliquées						Droque T	
R	R ₁	R ₂	Z	nom	Cl ₅₀ (mM)	nom	Cl ₅₀ (mM)
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃ -	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₆ O(CH ₂) ₂ -	TE10	12	T10	2,5
C ₆ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₂ CO ₂ Et	-(CH ₂) ₁₂ -	TE12	16	T12	13



Ces résultats montrent que les valeurs de CI_{50} obtenues sont très faibles aussi bien dans la série disulfure que dans la série thioester et sont de l'ordre de 1 à 14 nM pour les dérivés de type bis avec un bras espaceur formé par une chaîne dodécyle.

On remarquera avec intérêt que la valeur de CI_{50} pour les composés cyclisés ionisés est sensiblement du même ordre de grandeur que celle des prodrogues neutres correspondantes.

A titre de comparaison, on a mesuré la valeur de CI_{50} sur un composé ne pouvant pas se cycliser par hydrolyse enzymatique et répondant à la formule



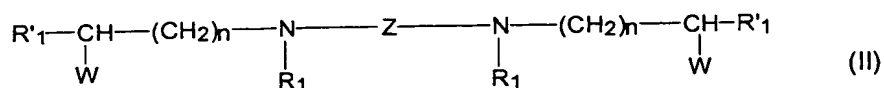
On obtient une valeur de $CI_{50} > 10^{-5}$ M ce qui indique que la cyclisation est nécessaire pour une forte activité antipaludique et suggère également que la cyclisation s'est effectivement produite en présence de sérum et/ou des érythrocytes infectés durant les 48 heures du test *in vitro* de mesure de l'activité antipaludique.

Dans le tableau 12 ci-après, on donne les résultats des mesures de CI_{50} effectuées sur des haloalkylamines selon l'invention. Ces résultats concernent les prodrogues appelées P1 et P2 et les dérivés cyclisés correspondants G26 et G27 respectivement.

Tableau 12

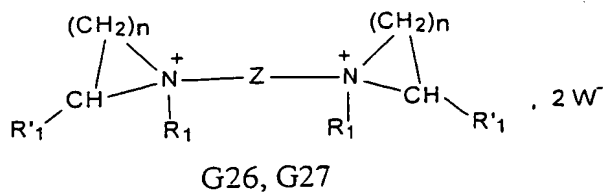
Nom	Z	R' ₁	R ₁	n	W	CI ₅₀ (nM)
P1	-(CH ₂) ₁₆ -	H	CH ₃	4	Cl	1,7
G26	"	"	"	"	I	0,55
P2	"	CH ₃	"	3	Cl	0,5
G27	"	"	"	"	I	1,4

10



P1, P2

15



B) Activité antipaludique *in vivo* contre une souris infectée par *P. vinckei* et tolérance après administration dans des conditions aiguës ou semi-chroniques.

5 On rapporte dans le tableau 13 ci-après, les résultats obtenus avec des prodrogues selon l'invention de type disulfure (TS3b), de type thioester (TE4c, TE4a et TE4e), la drogue correspondante T3 et, à titre de comparaison, le dérivé d'ammonium quaternaire G25.

10

15

tableau 13

Drogue	<i>In vitro</i> CI ₅₀ (nM) (<i>P. falciparum</i>)	<i>In vivo</i> DL ₅₀ (mg/kg) (souris)		Indice d'absorption orale ^c	<i>In vivo</i> *DE ₅₀ (mg/kg) [II] (<i>P. vinckei</i>)
		aiguës ^a	semichronique ^b		
G25	0,6	ip 1,27 po 130	1,15 65	87	0,22 [5,2] ~15 [4,4]
T3	2,25	ip 10 po 700	7,5 160	70	n.d.
TS3b	1,3	ip 240 po 1600	90 (32*) 410	6,7	-7 [4,6* < TI ≤ 12,8] ~180 [2,3]
TE4c	2	ip 100 po ~1000	≥ 30 ^d ~ 300	~10	1 [≥ 30] ^e 30 > x > 1 / 10 < TI < 100 ^e
TE4a	14	ip ~50 po ~1000	n.d.	~20	
TE4e	6.4	ip ~50			

La CI_{50} est la concentration qui inhibe de 50 % la croissance *in vitro* de *P. falciparum* : la DL_{50} est la dose létale correspondant à la mort de 50 % des souris et la DE_{50} est la dose efficace pour inhiber de 50 % la croissance *in vivo* de *P. vinckei* selon un test suppressif de 4 jours, IT correspond à l'indice thérapeutique, $IT = DL_{50} \text{ (semi-chronique)} / DE_{50}$; ip: administration intra-péritonéale ; po : per os.

10 Dans ce tableau, a) à e) ont les significations suivantes:

a) : correspond à une seule dose ;

15 b) correspond à une administration deux fois par jour, pendant 4 jours consécutifs ;

c) correspond au rapport $DL_{50} \text{ po} / DL_{50} \text{ ip}$ dans des conditions d'administration aiguë, rapport appelé ci-après "indice d'absorption orale" ;

d) correspond à la mort de seulement 25 % des souris.

20 "*" La DL_{50} (semi-chronique) diminue chez les souris infectées par le paludisme ;

e) TE4c a été utilisé dans un mélange 50/50 de PEG/huile de castor.

25 Ces résultats montrent que les prodrogues de l'invention possèdent une forte activité antipaludique *in vitro* et *in vivo* ainsi qu'une bonne tolérance et une absorption élevées.

C) Caractéristiques pharmacocinétiques et taux sérique.

C1. Paramètres pharmacocinétiques chez la souris

5 On rapporte ci-après les résultats des paramètres pharmacocinétiques après administration par voie intrapéritonéale ou orale chez la souris pour une prodrogue de type disulfure (TS3b) et une prodrogue de type thioester (TE4c).

10 Pour la détermination du niveau sérique, on utilise des bio-essais *ex vivo* : brièvement, le médicament est administré à l'animal, puis on procède à des prélèvements sanguins répétés. Les sera sont décomplémentés pendant 30 min à 56°C. Le contenu en métabolite actif est alors
15 déterminé par incubation de différentes concentrations (dilution dichotonique) de chaque sérum, en présence de suspensions d'érythrocytes infectés par *P. falciparum*, selon la méthode de DESJARDINS à la [³H] hypoxanthine.

20 Les résultats sont exprimés en SI₅₀, ce qui correspond au pourcentage de sérum (contenant un métabolite actif) capable d'inhiber la croissance de *P. falciparum* de 50 %.

25 Cette valeur est alors transformée en concentration sérique, (habituellement exprimée en ng/ml) en testant le composé actif directement (sans passage chez l'animal),
sur la même suspension infectée par *P. falciparum* et en

déterminant sa valeur de CI_{50} (en ng/ml) [taux sérique = CI_{50}] (en ng/ml) $\times 100/SI_{50}$ (en %)].

Les résultats sont exprimés en log (taux sérique de médicaments), en fonction du temps, ce qui permet
5 ~~l'évaluation du demi-temps pour la distribution vers le~~
compartiment sérique $t_{1/2(d)}$; du demi-temps pour
l'élimination du compartiment sérique ($t_{1/2(e)}$) ; de C_0 ,
correspondant au taux sérique extrapolé à l'origine dans
10 la phase d'élimination ; de AUC (qui indique la quantité
de drogue circulant dans le courant sanguin) ; et la bio-
disponibilité relative dans le mode d'administration par
voie orale, versus le mode par voie intrapéritonéale
[AUC (po)/AUC (ip)] qui est significatif du degré
15 d'absorption par voie orale.

. Pharmacocinétiques de TE4c

On administre à des souris des doses de 3 et 50 mg par kg
20 de TE4c, par voie intrapéritonéale et par voie orale, ce
qui correspond à des $DL_{50}/33$ et $DL_{50}/20$ respectivement.

Le composé est solubilisé dans du DMSO à 10 %. Même à ces
faibles doses, on observe des taux sériques élevés avec
25 un profil pharmacocinétique bi-phasique pour les deux
voies. Les résultats sont donnés sur la figure 2 qui
~~indique la concentration en métabolite actif sérique en~~
ng/ml) en fonction du temps en heures.

Sur cette figure, (-■-) correspond à l'administration ip à 3 mg/kg et la courbe avec (-□-) à l'administration po à 50 mg/kg.

5 Dans la première phase, on observe très rapidement un pic (en moins de deux heures) avec des taux sériques diminuant jusqu'à 4 à 7 heures, puis augmentant et on note à nouveau un pic autour de 15 heures, et ceci pour les deux voies d'administration.

10

Ces résultats suggèrent une première phase rapide au cours de laquelle la prodrogue est distribuée et entre dans le compartiment sérique. Une fois dans ce compartiment, la prodrogue se transforme vraisemblablement en composé ammonium quaternaire.

15

La deuxième phase peut alors être exploitée pour déterminer les paramètres pharmacocinétiques du dérivé ionisé.

20

En considérant que la transformation en drogue ionisée est totale, le profil pharmacocinétique peut être redessiné sur la base de la CI_{50} de la drogue et non sur celui de la prodrogue (voir figure 3, où les légendes des courbes sont les mêmes que dans la figure 2). La représentation semi-logarithmique permet de déterminer les paramètres pharmacocinétiques principaux du

25

métabolite actif (qui est supposé être la drogue ammonium quaternaire T4) pour les deux voies d'administration (voir figure 4 où les résultats sont redessinés à partir

des figures 2 et 3). Les paramètres pharmacocinétiques sont $C_0 = 180$ ng/ml, $t_{1/2} = 12$ heures, $AUC = 3,3$ $\mu\text{g.h/ml}$ après administration ip à 3 mg/kg, et $C_0 = 130$ ng/ml, $t_{1/2} = 12$ h 30, $AUC = 2,7$ $\mu\text{g.h/ml}$ après administration orale à 50 mg/kg. Dans ces conditions, la biodisponibilité relative est de 5 %.

Dans une autre série d'expériences, on a étudié la pharmacocinétique à des doses plus élevées de TE4c (10 mg/kg ip et 150 mg/kg po).

Un profil biphasique a également été observé avec des taux sériques plus élevés et dans ce cas le second pic s'est produit légèrement plus tard (autour de 23 h) comme le montrent les figures 5A et 5B.

Estimation des paramètres pharmacocinétiques : par voie orale,

$C_0 = 1$ $\mu\text{g/ml}$ et $t_{1/2}$ autour de 10 heures.

. Pharmacocinétique de TS3b

TS3b a été administré à la souris à des doses de 50 et 400 mg/kg, respectivement par voie intrapéritonéale et par voie orale ($DL_{50}/3$ approximativement).

On observe des taux sériques élevés formant des pics 2 à 4 heures après l'administration de drogues (figure 6). Les paramètres pharmacocinétiques ont été alors estimés à partir de la représentation semi-logarithmique de la concentration sérique (calculée sur la base de la CI_{50} de TS3b en fonction du temps).

Après administration intra-péritonéale à 50 mg/kg, on obtient C_0 de 2,75 μ g/ml avec $t_{1/2}$ d'environ 6 heures.

Par voie orale à 400 mg/kg, C_0 est de 1,8 μ g/ml, indiquant de très hauts taux sériques. Le $t_{1/2}$ apparent est de 13 heures. Une telle différence dans les $t_{1/2}$ entre les deux voies d'administration pourrait indiquer une différence de métabolisation de la prodrogue.

Le profil de pharmacocinétique observé sur la figure 6, pourrait refléter seulement la première phase d'un profil biphasique, correspondant à une phase absorption /distribution, comme celle observée pour la prodrogue de type thioester TE4c.

Une autre série d'expériences a été réalisée pour vérifier l'existence d'un profil biphasique, avec des prélèvements sanguins jusqu'à 30 heures après l'administration de la drogue par voie ip (voir figure 7 qui donne la concentration de TS3b sérique en ng/ml en fonction du temps en heures).

On constate qu'on obtient bien un profil biphasique, bien qu'incomplet.

5 La première phase se caractérise par un pic à environ 2 heures avec des taux sériques diminuant jusqu'à 10 heures; entre 10 et 24 heures, on n'observe qu'une
10 augmentation légère suivie d'une remontée brutale entre 24 h et 30 heures. Ceci correspond vraisemblablement à une première phase dans laquelle la prodrogue est distribuée et entre dans le compartiment sérique.

Cette première phase apparaît moins tôt que pour TE4C considéré ci-dessus.

15 Une fois dans le compartiment sérique, la transformation de la prodrogue en composé quaternaire se produit. Des expériences pharmacocinétiques à très long terme doivent être réalisées pour évaluer les paramètres de
20 pharmacocinétique de la deuxième phase (c'est-à-dire du dérivé ionisé correspondant à T3) ce qui a conduit à utiliser comme modèle le singe.

Paramètres pharmacocinétiques chez le singe.

25 On administre par voie intramusculaire TS3b à des singes *Macaca fascicularis* à 4 mg/kg (voir figures 8A et 8B qui donnent la concentration en TS3b en ng/ml en fonction du temps en heures).

On effectue des prélèvements sanguins répétés jusqu'à 76 heures et on observe un profil biphasique net.

5 La première phase forme un pic très rapidement en moins de deux heures avec des taux sériques diminuant jusqu'à 10 heures, puis augmentant et formant un pic à nouveau autour de 30 heures.

10 Comme indiqué ci-dessus, ceci peut correspondre à la première phase rapide pendant laquelle la prodrogue est distribuée et entre dans le compartiment sérique.

Une fois dans ce compartiment, la prodrogue se transforme en composés ammonium quaternaires.

15 La seconde phase peut alors être exploitée pour déterminer les paramètres de pharmacocinétique du dérivé ionisé correspondant à T3.

20 En considérant que la transformation complète en drogue ionisée s'est produite, le profil pharmacocinétique peut être redessiné ci-dessus sur la base de la CI_{50} de la drogue et non sur celui de la prodrogue (voir figure 8A). On observe des taux sériques élevés, C_0 est de 1,4 $\mu\text{g/ml}$
25 et $t_{1/2}$ autour de 17 heures.

L'ensemble de ces résultats met en évidence des propriétés pharmacocinétiques des différents produits

appropriées pour en exploiter les différentes activités pharmacologiques revendiquées.

5 Activité antipaludique contre *Plasmodium falciparum* chez le singe *Aotus*.

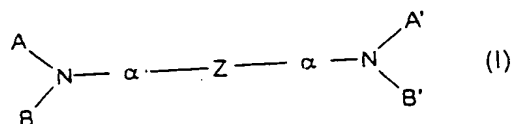
10 3 singes *Aotus* ont été infectés par *P. falciparum* (souche FVO). Lorsque la parasitémie sanguine a atteint 1 % (2 singes) ou 6 % (1 singe), un traitement par voie intramusculaire à raison de 2 injections par jour de TE4c (2mg/kg), pendant 8 jours, a été pratiqué. Dans chacun des cas, la parasitémie sanguine a été complètement éliminée et aucune recrudescence n'a été observée dans les 6 mois suivant le traitement. Ces résultats indiquent
15 une capacité bien réelle du composé à guérir le paludisme humain dû à *P. falciparum*.

Activités antibabésioses des composés

20 Les produits TE4c, TS3b et P1 ont aussi été évalués *in vitro* pour leurs activités contre *Babesia divergens* et *B. canis*. Dans l'un et l'autre cas, les composés TE4c, TS3b et P1 se sont montrés particulièrement actifs ($CI_{50} < 20$ nM). Ces résultats indiquent une activité antibabésia
25 puissante pour ce type de composés.

REVENDEICATIONS

1/ Précurseurs de drogues à effet anti-paludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I)



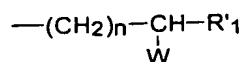
10

dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule

15



20

où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe

25

nucléofuge, comme le radical tosyle $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mésityle $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

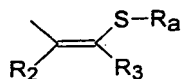
. soit un groupe \underline{A}_2 qui représente un radical formyle
-CHO,

- \underline{B} et \underline{B}' sont identiques ou différents l'un de
l'autre et représentent

5 soit respectivement les groupes \underline{B}_1 et \underline{B}'_1 si \underline{A} et \underline{A}'
représentent respectivement \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 , \underline{B}_1 et \underline{B}'_1
représentant un groupe \underline{R}_1 qui présente la même définition
que \underline{R}'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome
d'hydrogène,

10

. soit respectivement les groupes \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 , si \underline{A} et \underline{A}'
représentent \underline{A}_2 , \underline{B}_2 ou \underline{B}'_2 étant le groupe \underline{R}_1 tel que
défini ci-dessus, ou un groupement de formule



15

dans lequel - R_a représente un groupe RS- ou
RCO-, où \underline{R} est un radical alkyle en C1 à C5, le cas
échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe -
COOH ou COOM, où \underline{M} est un alkyle en C1 à C3 ; un radical
20 phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le
cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou
alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement
substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle
~~azoté ou oxygéné, un groupe COOH ou -COOM; ou un groupe~~

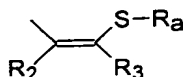
25

-CH₂-hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou
oxygéné ; \underline{R}_2 représente un atome d'hydrogène, un radical

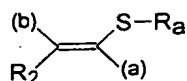
alkyle en C1 à C5, ou un groupe $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{alkyl}$ (C1 à C5); et \underline{R}_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par $-\text{OH}$, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore \underline{R}_2 et \underline{R}_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

- $\underline{\alpha}$ représente

10 . soit une simple liaison, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_1 et \underline{A}'_1 : ou lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent \underline{A}_2 , c'est-à-dire un groupe $-\text{CHO}$, et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent

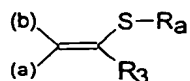


15 . soit, lorsque \underline{A} et \underline{A}' représentent un groupe $-\text{CHO}$ et \underline{B}_2 et \underline{B}'_2 représentent \underline{R}_1 , un groupement de formule ,



ou un groupement de formule

20

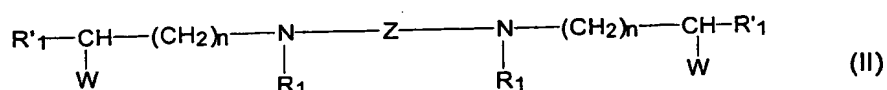


dans lesquels (a) représente une liaison vers \underline{Z} et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

2/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit d'haloalkylamines, répondant à la formule générale (II)

10



dans laquelle R₁, R'₁, W, n et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

15

3/ Précurseurs selon la revendication 2, caractérisés en ce que Z représente un groupe $-(\text{CH}_2)_{16}-$.

4/ Précurseurs selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce que R₁ est un radical méthyle.

20

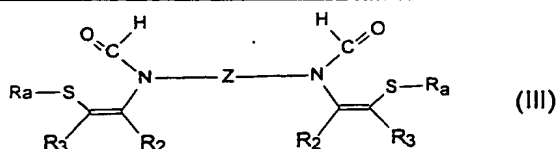
5/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que R₁ est un radical méthyle et R'₁ est soit un atome d'hydrogène, soit un radical méthyle, et W est un atome de chlore.

25

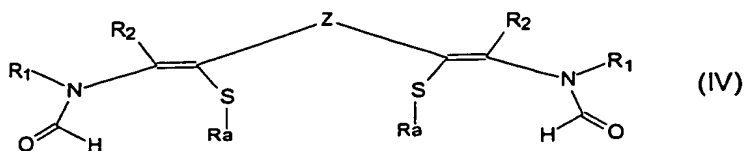
6/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le chlorhydrate

du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

7/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de précurseurs de thiazolium répondant à la formule générale (III).

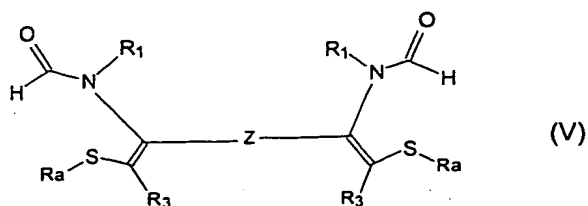


ou à la formule générale (IV)



10

ou à la formule générale (V)



15

dans laquelle $\underline{\text{Ra}}$, $\underline{\text{R}_1}$, $\underline{\text{R}_2}$, et $\underline{\text{Z}}$ sont tels que définis dans la revendication 1.

8/ Précurseurs selon la revendication 7,

caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule III dans laquelle $\underline{\text{Ra}}$ représente un radical RCO-.

9/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'il sont choisis parmi le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane,

5 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane.

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphénylcarboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, et

10 le N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S -thiobenzoyl-4- méthoxybut-1-ényl]-1, 16-diaminohexadécane.

10/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_a représente $RS-$.

11/ Précurseurs selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthylldithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane,

20 le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-benzyl-dithio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12 diaminododécane,

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, et

le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl]

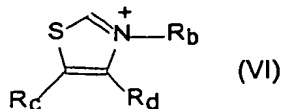
25 -1, 12-diaminododécane.

12/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IV et sont choisis parmi le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène, le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca-2,16-diène, le 3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyldiamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE12), le 3,18-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle.

13/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) et sont choisis parmi le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène.

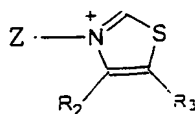
le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène.

14/ Les dérivés cyclisés correspondant aux précurseurs de thiazolium selon l'une quelconque des revendications 7 à 13 répondant à la formule générale (VI)

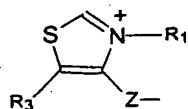


dans laquelle

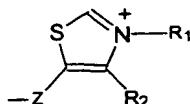
\underline{R}_b représente \underline{R}_1 ou \underline{T} , \underline{T} représentant le groupe de formule



\underline{R}_d représente \underline{R}_2 ou \underline{P} , \underline{P} représentant le groupe de formule



10 \underline{R}_c représente \underline{R}_3 ou \underline{U} , \underline{U} représentant le groupe de formule



\underline{R}_1 , \underline{R}_2 , \underline{R}_3 et \underline{Z} étant tels que définis dans la revendication 1,

15 étant entendu que $\underline{R}_b = \underline{T}$, si $\underline{R}_c = \underline{R}_3$ et $\underline{R}_d = \underline{R}_2$; $\underline{R}_d = \underline{P}$, si $\underline{R}_c = \underline{R}_3$ et $\underline{R}_b = \underline{R}_1$; et $\underline{R}_c = \underline{U}$, si $\underline{R}_b = \underline{R}_1$ et $\underline{R}_d = \underline{R}_2$.

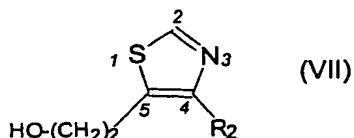
15/ Procédé d'obtention de précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de

16/ Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que pour obtenir les composés dans lesquels $R_a = RCO-$, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé $RCOR'$, où R est tel que défini dans la revendication 1 et R' est un atome d'halogène. et pour obtenir les composés dans lesquels $R_a = RS-$, on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate RS_2-O_3Na .

17/ Procédé selon la revendication 15 ou 16, caractérisé en ce que

- pour obtenir les composés de formule (III) on fait réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle, à reflux dans un solvant organique, l'ouverture du cycle thiazolium se faisant ensuite en milieu basique, et par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

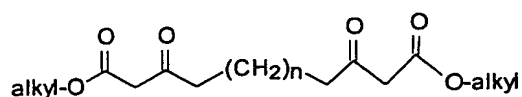
- pour obtenir les composés de formule IV, qui comportent un oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un dérivé de thiazole de formule générale (VII)



avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel

étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 ,
 5 l'ouverture du cycle thiazolium étant obtenue ensuite en milieu basique, puis par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

- pour obtenir les composés de formule (IV) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on synthétise
 10 tout d'abord un composé de structure

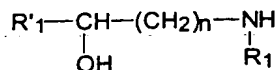


par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH , suivie d'une alkylation, puis de l'addition d'un dihalogénoalcane, le composé obtenu étant ensuite
 15 dibromé, puis additionné de thioformamide et, après reflux plusieurs jours, de R_1X , ce qui conduit, après un nouveau reflux pendant plusieurs jours, à un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique, puis action de $R-COCl$ ou de $R-S_2O_3Na$,

- pour obtenir les composés de formule (V) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un composé $Z(CO-CH_2 X)_2$ avec $CH(=S)NH_2$, puis on ajoute R_1X , l'ouverture du cycle thiazolium étant ensuite
 20 réalisée en milieu basique, puis en ajoutant $R-COCl$ ou

25 $R-S_2O_3Na$.

18/ Procédé d'obtention d'haloalkylamines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'alkylation d'un aminoalcool de formule



5

par un α , ω -dihalogénure d'alkyle X-Z-X, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de libérer le groupe W.

10 19/ Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou d'au moins un composé selon la revendication 14, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

15 20/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 19, caractérisées en ce qu'elles sont administrables par voie orale, par voie injectable, ou encore par voie rectale.

20 21/ Compositions selon la revendication 19 ou 20 pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal, caractérisées en ce qu'elles comprennent une quantité efficace des précurseurs selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou d'au moins un composé selon

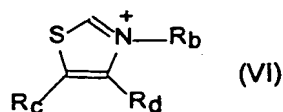
25 ~~la revendication 14.~~

le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-
benzoyl-hexadéca-1,15-diène (TE16).

Les précurseurs selon l'invention se présentent
le cas échéant sous forme de sels. On citera à titre
5 d'exemples les chlorhydrates, les citrates, les
~~tartrates, les maléates ou les lactates~~

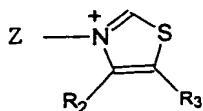
L'invention vise également les dérivés
cyclisés générés à partir des précurseurs de thiazolium
définis ci-dessus.

10 Ces dérivés répondent à la formule générale
(VI)



dans laquelle

15 . $\underline{R_b}$ représente $\underline{R_1}$ ou \underline{T} , \underline{T} représentant le groupe de
formule

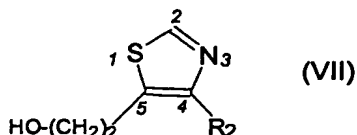


20

. $\underline{R_d}$ représente $\underline{R_2}$ ou \underline{P} , \underline{P} représentant le groupe de
formule

La série N-dupliquée des sels de thiazolium est obtenue, de manière générale, en faisant réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle à reflux dans un solvant organique.

5 La série C dupliquée sur le carbone C5 du cycle thiazole, qui comporte un oxygène dans la chaîne Z, est obtenue par réaction d'un dérivé de thiazole de formule générale (VII)

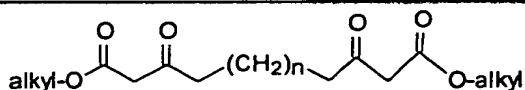


10

avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, 15 notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 .

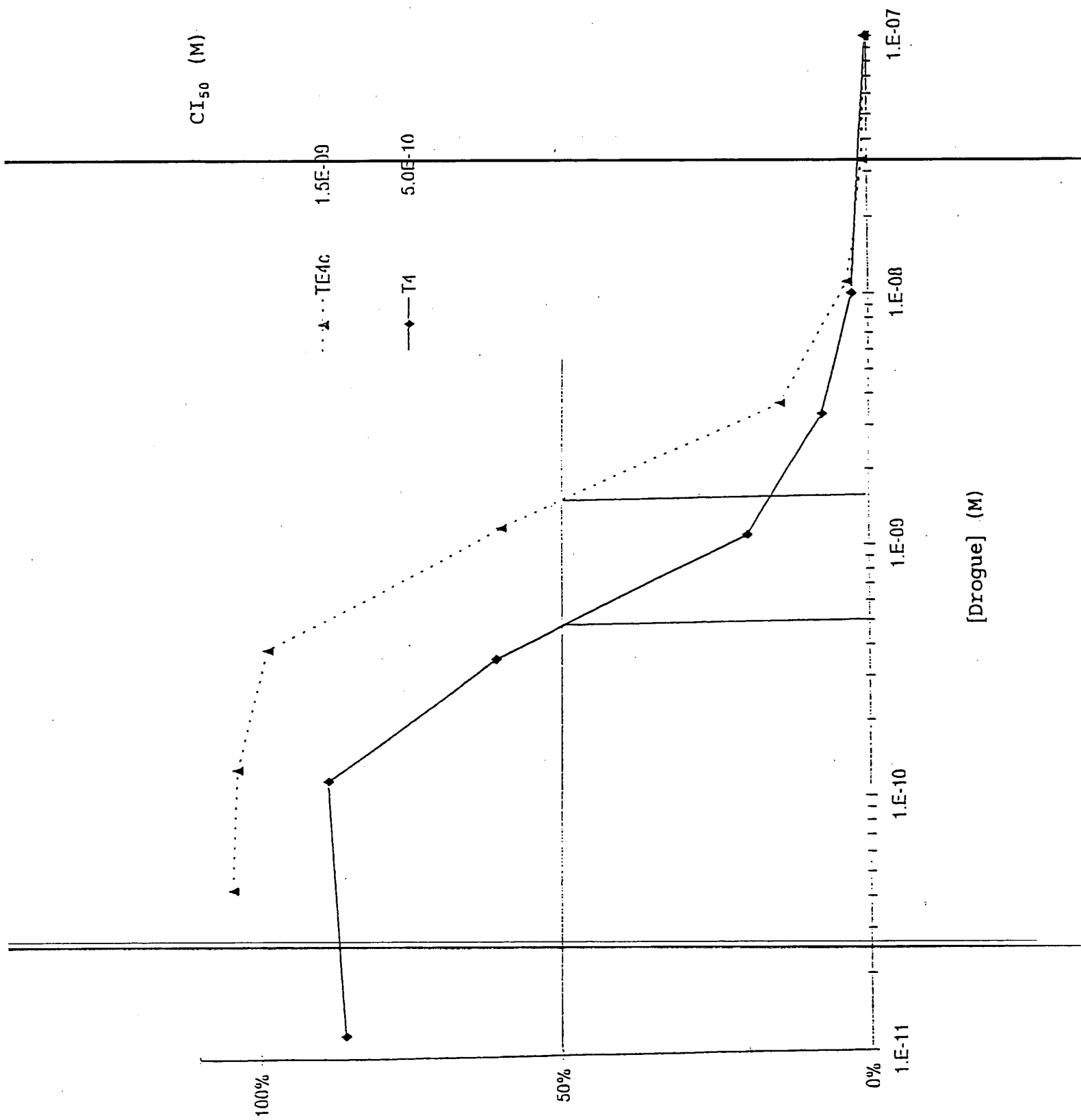
L'ouverture du cycle thiazolium obtenu est ensuite effectuée en milieu basique, et par action soit 20 de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

Pour obtenir la série C-dupliquée sur le carbone 5 du cycle thiazole et ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z, on synthétise tout d'abord un composé de structure



25

FIGURE 1



Parasitémie : % de témoin

FIGURE 2

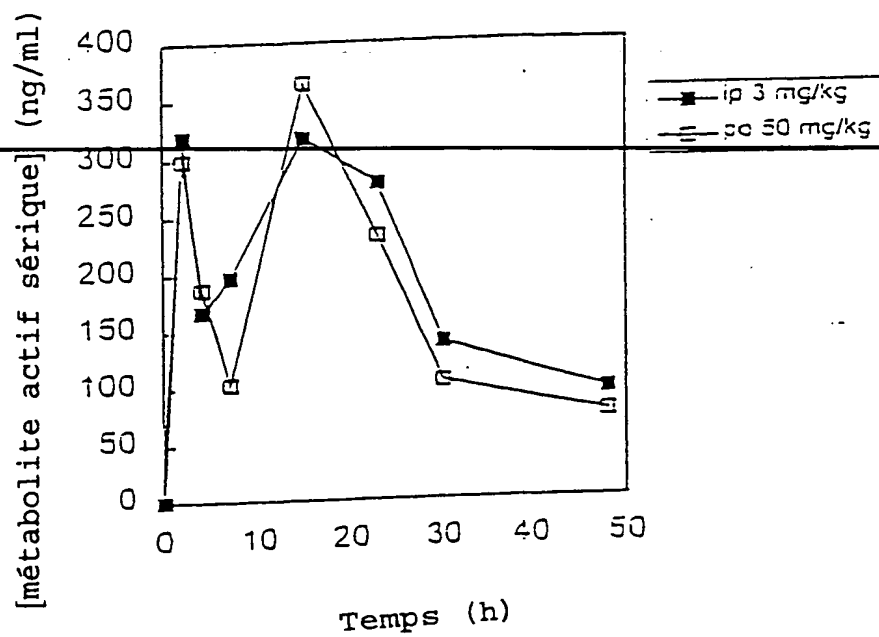


FIGURE 3

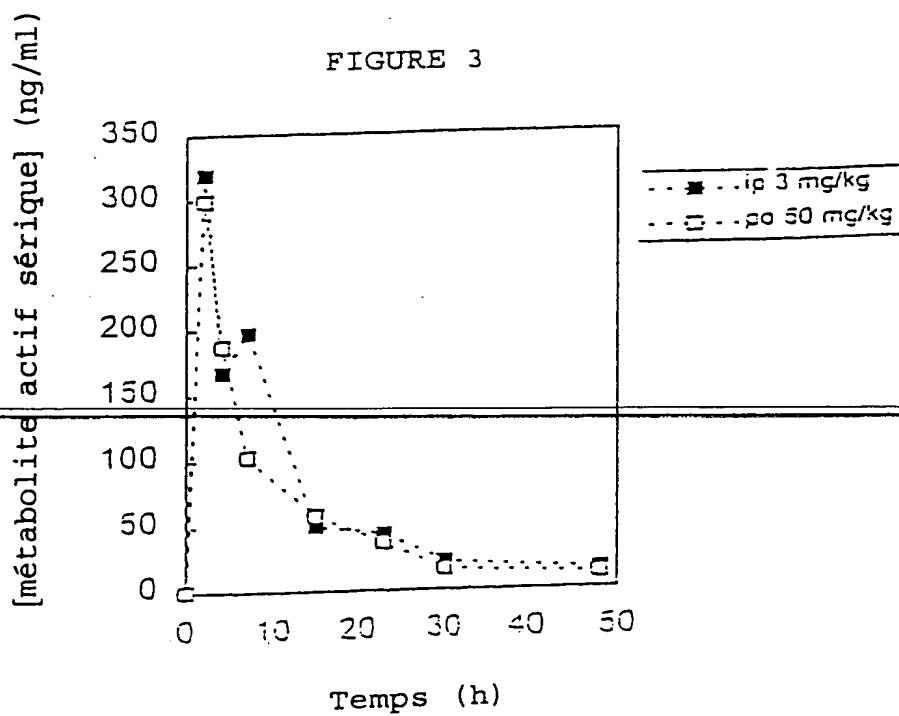


FIGURE 4

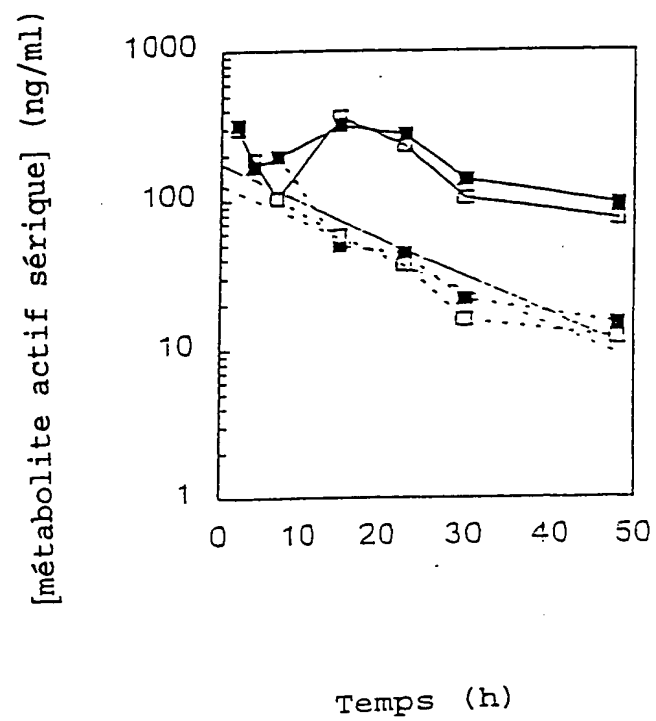
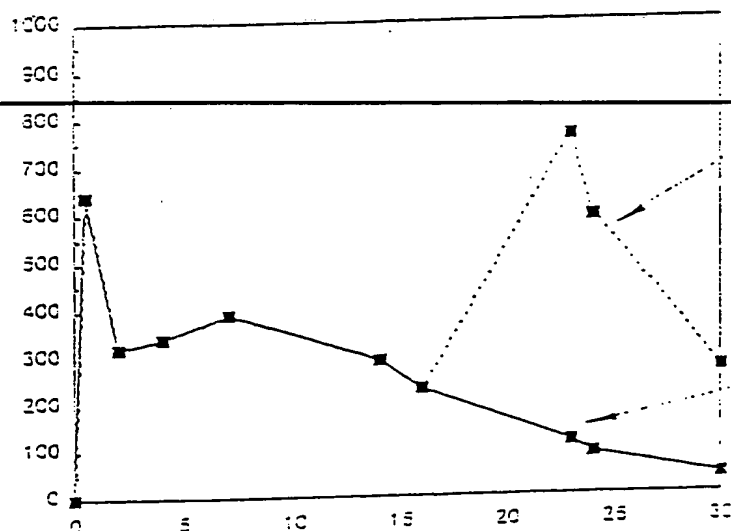


FIGURE 5A

[métabolite actif sérique] (ng/ml)



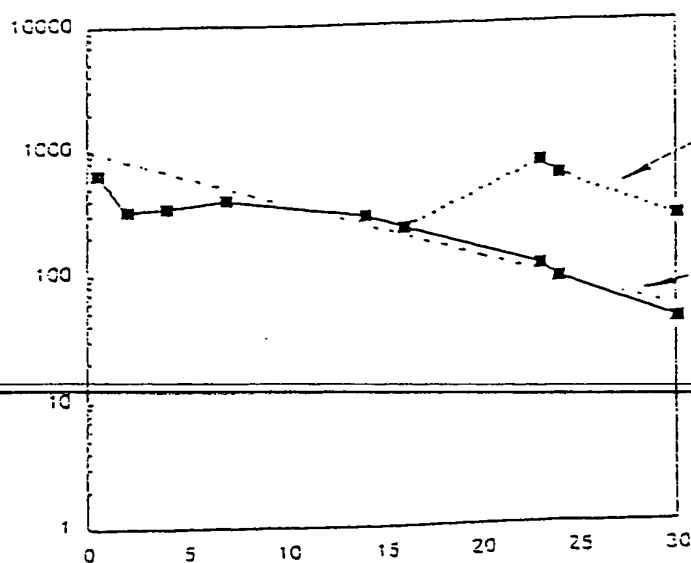
taux sériques calculés :

. sur la base de la prodrogue
(TE4c) CI_{50} . sur la base de la drogue
(T4) CI_{50}

Temps (h)

FIGURE 5B

[métabolite actif sérique] (ng/ml)



taux sériques calculés :

. sur la base de la prodrogue
(TE4c) CI_{50} . sur la base de la drogue
(T4) CI_{50}

$$Y = 1006.3e^{-0.1008x}$$

$$R^2 = 0,9542$$

Temps (h)

FIGURE 6

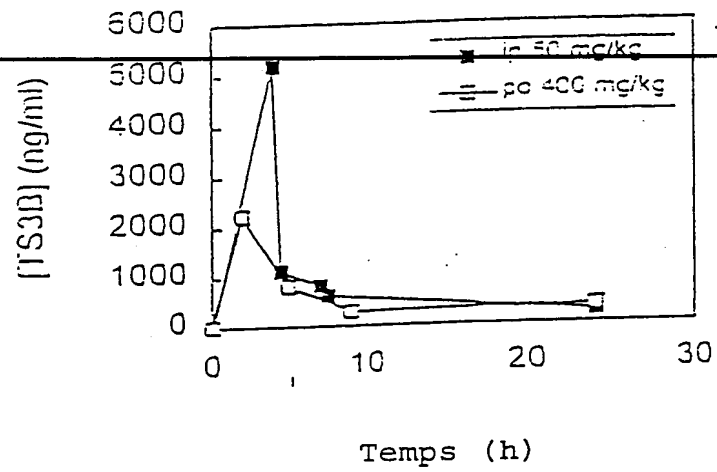
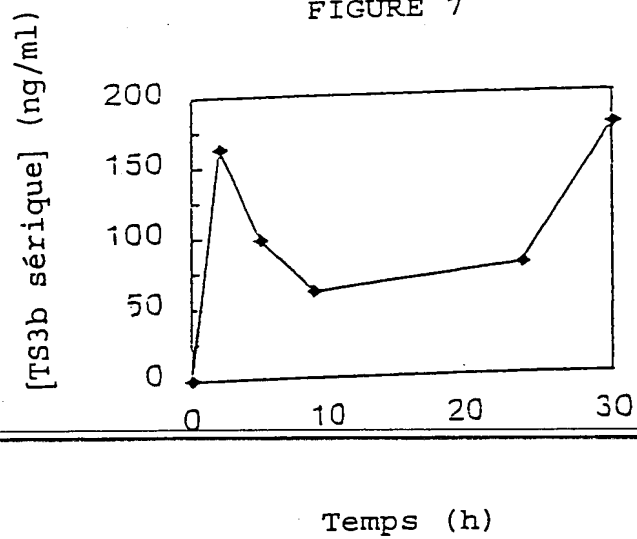


FIGURE 7



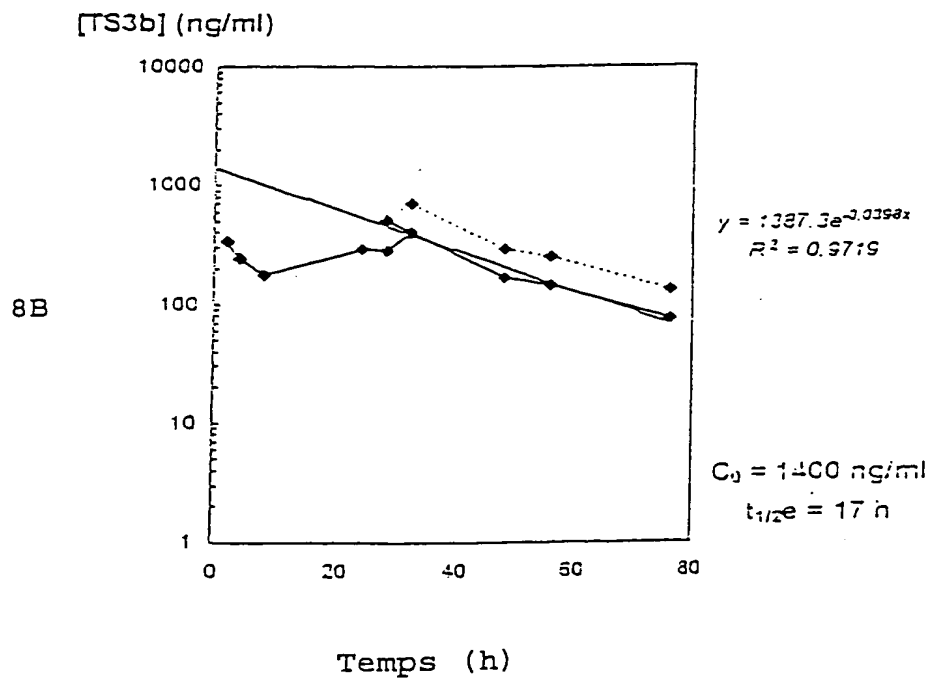
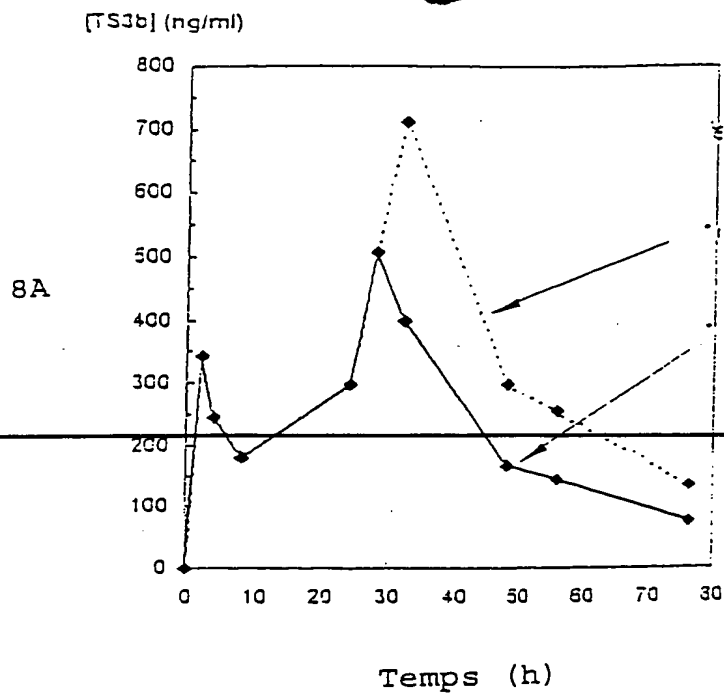


FIGURE 8



1
